

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktorin: Prof. Dr. med. D. Berg)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**KOGNITIVE RESIDUEN UND STRUKTURELLE SCHÄDEN
DES HIPPOCAMPUS BEI PATIENTEN MIT EINER
LGI-1-ASSOZIIERTEN LIMBISCHEN ENZEPHALITIS**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Sebastian Koch
aus Lüneburg

Kiel, 2017

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Thorsten Bartsch

Klinik für Neurologie

Christian-Albrechts-Universität

UKSH Campus Kiel

Neurozentrum (Haus 41)

Arnold-Heller-Str. 3

24105 Kiel

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Peer Wulff

Physiologisches Institut

Christian-Albrechts-Universität

Hermann-Rodewald-Straße 5

24118 Kiel

Tag der mündlichen Prüfung: 24.05.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 07.02.2018

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Limbische Enzephalitis	4
1.1.1 Überblick, Ätiologie und Inzidenz.....	4
1.1.2 Klinische Symptome	5
1.1.3 Diagnostik	6
1.1.4 MR-Bildgebung bei der LGI-1-LE	6
1.1.5 Therapie	7
1.2 Gedächtnis.....	8
1.3 Der Hippocampus	10
1.3.1 Anatomie und Entwicklung	10
1.3.2 Histologie	11
1.3.3 Anatomische Verbindungen.....	11
1.3.4 Funktion und Vulnerabilität.....	12
1.3.5 Klinische Symptome bei Schädigungen des Hippocampus.....	12
1.3.6 Hippocampale Läsionen in der Bildgebung.....	13
1.4 Fragestellung und Zielsetzung	15
2 Patienten und Methoden	16
2.1 Patienten.....	16
2.1.1 Patientenkohorte	16
2.1.2 Kontrollgruppe	16
2.1.3 Zwei-Center-Studie.....	16
2.1.4 Diagnosekriterien	17
2.1.5 Antikörpertestung	17
2.1.6 Klinische Untersuchung.....	18
2.1.7 Test-Protokoll	19
2.2 Erfassung funktioneller Defizite: neuropsychologische Testung	20
2.2.1 Testung hippocampaler Gedächtnisfunktionen.....	20
2.2.2 Neuropsychologische Umgebungstestung	21

2.2.3	Alltagskompetenz, Alltagsbehinderung und Behinderungsmaße	24
2.3	Erfassung struktureller Schäden.....	26
2.3.1	MR-Bildgebung	26
2.3.2	Visuelle Bewertung der medialen Temporallappenatrophie.....	26
2.3.3	Volumetrie des Hippocampus	27
2.4	Statistische Analyse	28
3	Ergebnisse.....	30
3.1	Klinische Symptome	30
3.2	Vergleich zwischen Patienten und Probanden	32
3.3	Hippocampusassoziierte Gedächtnisfunktionen	33
3.3.1	Verbale deklarative Gedächtnisleistung	33
3.3.2	Visuokonstruktives Gedächtnis	34
3.4	Weitere kognitive Funktionen.....	34
3.4.1	Allgemeines Screening	34
3.4.2	Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis.....	35
3.4.3	Exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit	35
3.5	Strukturelle Schäden	38
3.5.1	MR-Bildgebung	38
3.5.2	Atrophie des medialen Temporallappens.....	39
3.5.3	Volumetrie des Hippocampus.....	40
3.6	Korrelation zwischen Gedächtnisdefizit und Hippocampus-Volumen.....	40
3.7	Immuntherapie und kognitive Schäden.....	43
4	Diskussion	44
4.1	Funktionelle Residualzustände	44
4.2	Strukturelle Residualzustände.....	46
4.3	Zusammenhang der funktionellen und der strukturellen Schäden.....	47
4.4	Der Hippocampus im Fokus: zelluläre Signalwege bei LGI-1-Enzephalitis	48
4.5	Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf die Residualzustände	49
4.6	Symptome im Akutstadium	51
4.7	Zwei-Center-Studie	52
4.8	Limitationen	53
4.9	Ausblick	53
5	Zusammenfassung	55
6	Literaturverzeichnis.....	56

Anhang	66
Danksagung	69
Akademischer Lebenslauf	70
Eidesstattliche Erklärung	71

Abkürzungsverzeichnis

Ak	Antikörper
CA	Cornu ammonis = Ammonshorn
FBDS	faziobrachial-dystone Anfälle, engl. facio-brachial dystonic seizures
HC	Hippocampus
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
ICV	Intrakranielles Volumen
LE	Limbische Enzephalitis
LGI-1	Leucine rich glioma inactivated 1 protein
LGI-1-LE	Leucine-rich-glioma-inactivated-1-protein-assoziierte limbische Enzephalitis
MANCOVA	Multivariate Kovarianzanalyse, engl. multivariate analysis of covariance
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MTA	Mediale Temporallappenatrophie
MW	Mittelwert
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMDAR	NMDA-Rezeptor
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
ROCF	Rey-Osterrieth-Complex-Figur
SEM	Standardfehler, engl. standard error of the mean
T2/FLAIR	T2-gewichtete Fluid-attenuated inversion recovery (Sequenz)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kategorien von Gedächtnisinhalten	9
Tabelle 2: Schweregrade der Hippocampus-Sklerose nach Wyler	14
Tabelle 3: Diagnosekriterien	17
Tabelle 4: mRS-Kriterien	25
Tabelle 5: MTA-Skala.....	27
Tabelle 6: Klinische Symptome der LGI-1-Patienten.....	30
Tabelle 7: Patienten – Therapien.....	66
Tabelle 8: Patienten – Klinik im Akutstadium.....	67
Tabelle 9: Patienten – Bildgebung und Verlauf.....	68

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Hippocampus-Subregionen	18
Abb. 2: Verbale deklarative Gedächtnisleistung (RAVLT).....	33
Abb. 3: Visuokonstruktive Gedächtnisfunktion (Taylor-Figur)	34
Abb. 4: Regensburger Wortflüssigkeitstest.....	36
Abb. 5: Repräsentative MR-Bilder von LGI-1-LE-Patienten	38
Abb. 6: Atrophie der medialen Temporallappen.....	39
Abb. 7: Volumina der Hippocampi	40
Abb. 8: Hippocampus-Volumina und verbale Gedächtnisleistungen	41
Abb. 9: Hippocampus-Volumina und neurologische Defizite	42
Abb. 10: Neurologische Defizite und verbale Gedächtnisleistungen	43
Abb. 11: Korrelationen bei verzögertem Therapie-Beginn.....	43

1 Einleitung

1.1 Limbische Enzephalitis

1.1.1 Überblick, Ätiologie und Inzidenz

Die limbische Enzephalitis (LE) mit LGI-1-Antikörpern ist eine der häufigsten Varianten von den insgesamt seltenen Autoimmun-Enzephalitiden, die mit Antikörpern (Ak) gegen neuronale Oberflächenantigene assoziiert sind (Lucas-Ramadan et al. 2008). Sie gehört zu den nicht-paraneoplastischen limbischen Enzephalitiden und ist somit nicht mit Tumoren assoziiert. Erst in letzter Zeit wurde deutlich, dass sich die Antikörper bei der nicht-neoplastischen LE oft gegen das sogenannte Leucine-rich-glioma-inactivated-1-Protein (LGI-1) richten. LGI-1 ist eine Untereinheit des VGKC-Proteins, welches primär im Hippocampus exprimiert wird. Zusammen werden diese Einheiten auch als VGKC-Komplex bezeichnet. VGKC steht für spannungsaktivierter Kaliumkanal (engl. voltage gated potassium channel). (Irani et al. 2010). Häufige Symptome der LE im akuten Stadium der Krankheit sind Amnesie, Verwirrtheit und epileptische Anfälle (Irani et al. 2013).

Vor etwa 20 Jahren waren zunächst die übergeordneten Antikörper gegen die VGKC, als Ak gegen neuronale Oberflächenantigene, bei Symptomen der limbischen Enzephalitis in den Fokus gerückt und lieferten Hinweise auf eine autoimmune Genese (Buckley et al. 2001). VGKC-Ak werden außerdem mit der Isaacs-Neuromyotonie assoziiert, bei der sie an peripher exprimierten spannungsaktivierten Kaliumkanälen entsprechende Symptome verursachen (Newsom-Davis und Mills 1993, Arimura et al. 1997), sowie mit dem Morvan-Syndrom, einer Krankheit, die mit Neuromyotonie, Hyperhidrose und Enzephalopathie einher geht (Barber et al. 2000). Ein VGKC-Komplex kann auch eine Kombination des VGKC mit einer anderen Untereinheit als dem LGI-1 sein, z.B. mit dem Caspr2-Protein. Diese Patienten haben mitunter ebenfalls Symptome einer limbischen Enzephalitis, zeigen aber wesentlich seltener epileptische Anfälle, dafür häufiger ein Morvan-Syndrom und eine deutlich höhere Tumor-Quote. Sobald die Patientenseren allerdings explizit LGI-1-positiv sind, zeigt sich nahezu ausschließlich das klinische Bild der limbischen Enzephalitis (Irani et al. 2010).

Neben der LGI-1-/VGKC-Antikörper-positiven LE gibt es weitere immunogen vermittelte Enzephalitiden. So gibt es weitere Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene, die mit

einer limbischen Enzephalitis assoziiert sind. In erster Linie sind hier die NMDAR-Ak zu nennen (Wandinger et al. 2011b). Als klassische paraneoplastische limbische Enzephalitiden gelten solche, die mit Ak gegen intrazelluläre Antigene vergesellschaftet sind. Beispiele sind die Hu-, die CV2- oder die Ma2-Antigene. Einige Antikörper sind für die LE als paraneoplastisches Phänomen bereits über 40 Jahre bekannt. In diesen Fällen tritt die Enzephalitis häufig mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom, einem Mammakarzinom, einem gynäkologischen Karzinom oder einem Hodenkarzinom auf. Die paraneoplastische Symptomatik geht der Tumordiagnose oft voraus (Vincent et al. 1999).

Ca. 17% der autoimmun vermittelten Enzephalitiden werden Autoantikörpern zugeordnet, die sich gegen den VGKC-Komplex richten (Granerod et al. 2010a). Etwa 57% der VGKC-Ak-positiven Seren binden auch an LGI-1 (Irani et al. 2010). Granerod, et al. gaben 2010 im Rahmen ihrer Metastudie für alle akute Enzephalitiden eine Inzidenz von lediglich 0,07 bis 12,6 pro 100.000 Einwohnern an (2010b). Somit lässt sich für die LGI-1-LE eine Inzidenz mit ca. 0,001 bis 0,25 pro 100.000 Einwohner schätzen.

Regelmäßig gehen der LGI-1-LE sogenannte faziobrachial-dystone Anfälle (FBDS) voraus (Irani et al. 2011). Gelingt es, die LGI-1-LE in diesem subakuten Stadium zu diagnostizieren, kann mit Hilfe einer immunsupprimierenden Therapie das Voranschreiten zur akuten limbischen Enzephalitis und eine damit einhergehende Entwicklung kognitiver Defizite verhindert werden (Irani et al. 2013, Shin et al. 2013). Dennoch sind ihre Korrelate in der neurologischen Bildgebung sowie die kognitiven Residualzustände der Patienten bislang nicht sehr gut bekannt.

1.1.2 Klinische Symptome

In der Phase der akuten LE sind Amnesie, Verwirrtheit, Persönlichkeitsveränderung, Psychose und/oder komplex-fokale oder generalisierte epileptische Anfälle die typischen Symptome (Irani et al. 2013). Weiterhin kommen mnestiche Störungen und Depression vor. Auch Schlafstörungen sind häufig. Einige Patienten leiden an faziobrachial-dystonen Anfällen und an pilomotorischen Anfällen (Irani et al. 2011). Faziobrachial-dystone Anfälle (FBDS) sind maximal drei Sekunden anhaltende Ereignisse mit Grimassieren und Dystonie des ipsilateralen Armes sowie zum Teil auch des ipsilateralen Beines. Sie treten sechs bis 360 Mal pro Tag auf. Patienten mit faziobrachial-dystonen Anfällen zeigen hohe VGKC-

Komplex-Antikörper-Titer, und zwar in 90% der Fälle gegen das spezifische Antigen LGI-1. Tumoren kommen bei weniger als 10% der LGI-1-LE-Patienten vor (Bien et al. 2012a).

1.1.3 Diagnostik

Der Nachweis spezifischer Antikörper stellt für die LGI-1-Enzephalitis das entscheidende diagnostische Kriterium dar (Lucas-Ramadan et al. 2008, Granerod et al. 2010a) und ist aktueller Goldstandard. Bei Vorliegen einer Enzephalitis-Symptomatik wird heute das Testen auf alle infrage kommenden Antikörper als sinnvoll angesehen und gibt differentialdiagnostisch die Richtung vor (Leypoldt 2013). Bei direktem Nachweis von LGI-1-Antikörpern zusammen mit klinischen Symptomen der limbischen Enzephalitis oder mit faziobrachial-dystonen Anfällen gilt die Diagnose als gesichert (Bien et al. 2012a, Leypoldt 2013). In den meisten Fällen reicht zwar die Serum-Diagnostik, es sollte jedoch möglichst sowohl Liquor als auch Serum auf Ak analysiert werden (Lancaster et al. 2011). Dies geschieht im Rahmen der modernen Diagnostik z.B. mittels eines Biochip-Mosaiks (Wandinger et al. 2011a). Auch ein Tumor-Screening gehört dazu, obwohl nur eine Minderheit (etwa 5-15%) der LGI-1-LE-Patienten einen Tumor aufweist (Jarius et al. 2008, Lai et al. 2010). Eine Hyponatriämie ist ebenfalls charakteristisch (Irani et al. 2010).

Eine umfassende Differentialdiagnostik ist besonders dann erforderlich, wenn keine Antikörper nachgewiesen werden können. Als Differentialdiagnosen kommen u.a. infektiöse Enzephalitiden, der Lupus erythematoses, das Sjögren-Syndrom, eine Hashimoto-Enzephalopathie oder ein Wernicke-Korsakoff-Syndrom in Betracht. Spezifische Auffälligkeiten, die in der MRT-Bildgebung als pathognomonisch gelten können, haben sich für Enzephalitiden mit Ak gegen neuronale Oberflächenantigene bislang nicht durchgesetzt. Dennoch gehört die MRT-Bildgebung auch zum Ausschluss von Differentialdiagnosen ebenfalls zur Standarddiagnostik (Leypoldt 2013). In den wenigen bisherigen Fallbeschreibungen ist beschrieben, dass sich meist mesiotemporale Hyperintensitäten in der T2/FLAIR- oder T2-Sequenz zeigen (Lai et al. 2010, Lancaster et al. 2011).

1.1.4 MR-Bildgebung bei der LGI-1-LE

Bei der LGI-1-Enzephalitis ist die Magnetresonanztomographie im Stadium der faziobrachial-dystonen Anfälle meist unauffällig. Allerdings wurden des Öfteren Anomalien in den Basalganglien beschrieben (Irani et al. 2011, Boesebeck et al. 2013). Während der

Krankheitsphase der limbischen Enzephalitis weisen die meisten Patienten hyperintense T2-Signalveränderungen der medialen Temporallappen auf (Irani et al. 2010, Lai et al. 2010, Irani et al. 2011).

Bislang wurde über die LGI-1-LE meist im Rahmen von Einzelfällen berichtet. Dabei wurde jedoch noch nicht explizit untersucht, wie die Korrelate der bildgebenden Verfahren mit den kognitiven Defiziten und den Behandlungsergebnissen der Patienten zusammenhängen. Es ist derzeit also unklar welche Merkmale in der Bildgebung letztendlich charakteristisch für die Residualzustände der LGI-1-LE sind.

Für unterschiedliche Autoimmun-Enzephalitiden mit anderen Autoantikörpern konnten in der MR-Bildgebung bereits charakteristische Merkmale gezeigt werden (Heine et al. 2015). Mittels fMRT wurden bei Patienten mit einer NMDAR-Enzephalitis mehrheitlich reduzierte funktionale hippocampale Verknüpfungen gefunden. Die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI = diffusion tensor imaging) zeigte bei diesen Patienten häufig weitreichende Schädigungen der weißen Substanz sowie hippocampale Atrophien. Die Ergebnisse der klinischen MRT in Form von T1- und T2-gewichteten Sequenzen fielen dagegen meist unauffällig aus (Finke et al. 2013, Finke et al. 2015).

1.1.5 Therapie

Eine immunsupprimierende Therapie kann bei Autoimmun-Enzephalitiden zur Erholung führen. Dabei wurden die meisten Erfahrungen bislang mit den häufigeren Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitiden gesammelt. Empfohlen wird u.a. eine Initialtherapie mit Methylprednisolon und Immunglobulinen i.v., sobald eine Diagnose erfolgt ist. Eine Plasmaaustausch-Therapie und weitere Immunsuppressiva wie Azathioprin, Rituximab, Cyclophosphamid und Mycophenolat-Mofetil können außerdem eingesetzt werden (Rosenfeld und Dalmau 2011). In der seit 2012 relevanten und unverändert aktuellen Leitlinie für „Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie werden diese Therapien aufgegriffen. Des Weiteren kann Tacrolimus gegeben werden. Zur symptomatischen Behandlung von faziobrachial-dystonen Anfällen können Antikonvulsiva eingesetzt werden (Bien et al. 2012a, Bien et al. 2012b). Wird bei faziobrachial-dystonen Anfällen rechtzeitig immunsuppressiv behandelt, kann ein Übergehen in eine LE verhindert werden (Irani et al. 2011). Angegebene Dosierungen einzelner immunsuppressiver Substanzen und Verfahren sind allerdings nicht

evidenzbasiert und stellen lediglich Empfehlungen dar (Leypoldt 2013). Prognostisch ist für die nicht-paraneoplastische LGI-1-LE möglicherweise eine weitgehende Erholung unter immunsuppressiver Therapie möglich. (Graus et al. 2008). Hinweise darauf gaben Graus et al. in einer retrospektiven Studie an 11 tumorfreien LGI-1-LE-Patienten (2008). Vincent et al. zeigten das Ansprechen auf immunsuppressive Therapien an 10 Patienten mit VGKC-Ak-assoziierten Enzephalitiden ebenfalls auf und stellten zudem heraus, dass der Therapie-Erfolg mit dem Absinken des Serum-Antikörper-Titers korreliert. (Vincent et al. 2004).

Die Angaben über die Residualzustände nach Therapie der genannten Studien beruhen allerdings nur auf retrospektiven Recherchen und sind nicht eindeutig auf LGI-1-positive Patienten beschränkt. Über die wenigen vorhandenen Fallbeschreibungen erfolgte eine einheitliche und differenzierte Erfassung kognitiver Defizite im Langzeitverlauf bislang nicht.

1.2 Gedächtnis

Das klinische Bild der LGI-1-Enzephalitis mit kognitiven Defiziten wie Amnesie weist auf eine Beteiligung des Hippocampus hin. Der Hippocampus gilt als zentrales Areal für die Gedächtnisbildung (Axmacher und Fell 2010, Bartsch et al. 2015, Wittfoth-Schardt 2015). Das LGI-1-Protein, gegen das sich die Antikörper der LGI-1-LE richten, wird dort am stärksten exprimiert (Irani et al. 2010). In den wenigen bisherigen Fallbeschreibungen deuten sich in der Bildgebung pathomorphologische Korrelate dazu passend in den medialen Temporallappen bzw. in der Hippocampus-Region an (Irani et al. 2010, Lai et al. 2010, Irani et al. 2011).

Beim Gedächtnis können zwei Ebenen unterschieden werden. Das Kurzzeitgedächtnis bezieht sich auf Sekunden bis Minuten. Sein anatomisches Korrelat scheint am ehesten, aber nicht ausschließlich, der präfrontale Cortex zu sein. Eine weitere Ebene ist das Langzeitgedächtnis, welches sich auf Minuten bis Jahrzehnte bezieht (Thöne-Otto und Markowitsch 2004). Es wird als eine Leistung des Cortex (insbesondere des Neocortex) als Ganzes betrachtet. Das Verarbeiten von Informationen umfasst die Schritte Enkodierung (Aufnahme), Konsolidierung (Abspeichern) und das Abrufen von Informationen. Die Gedächtniskonsolidierung entspricht damit der Überführung von Inhalten vom Kurz- in das Langzeitgedächtnis (Trepel 2008) und ist mit dem Übergang von Gedächtnisspuren im Hippocampus in den Neocortex assoziiert. Dabei soll für die tiefere Speicherung auch der

Schlaf eine wichtige Rolle spielen (Axmacher und Fell 2010). Es werden zwei Kategorien von Gedächtnisinhalten unterschieden (Tabelle 1):

Tabelle 1: Kategorien von Gedächtnisinhalten

Kategorie	Bestandteile / Anmerkungen
<u>Explizite</u> (= deklarative) <u>Gedächtnisinhalte</u>	<i>Fakten, sachliche Zusammenhänge, Ereignisse, räumliche Gegebenheiten (explizites Lernen)</i> <u>Episodisches Gedächtnis</u> : die eigene Biographie betreffend <u>Semantisches Gedächtnis (auch Wissenssystem)</u> : „Weltwissen“
<u>Implizite</u> <u>Gedächtnisinhalte</u>	<u>Prozedurales Gedächtnis (implizites Lernen)</u> <i>Handlungsmuster, Gewohnheiten, motorisches Lernen, emotionales Lernen</i> <u>Priming („Bahnung“)</u>
Quellen: (Calabrese und Markowitsch 2003, Squire 2004, Trepel 2008)	

Bei der Konsolidierung expliziter Gedächtnisinhalte (explizites Lernen) spielt der Hippocampus eine besondere Rolle. Außerdem sind die weiteren Bestandteile des Papez-Neuronenkreises (Hippocampus – Fornix – Corpora mamillaria – Fasciculus mamillothalamicus – Thalamus – Gyrus parahippocampalis – Hippocampus) involviert (vgl. auch Kap. 1.3.3, S. 11) (Calabrese und Markowitsch 2003). Thöne-Otto und Markowitsch beschrieben, dass episodische Gedächtnisinhalte stärker die linke Hemisphäre und semantische Inhalte stärker die rechte Hemisphäre aktivieren (2004). Emotionale oder vegetative Inhalte, meist in Form des operanten oder klassischen Konditionierens, werden primär über das Corpus amygdaloideum im Zusammenspiel mit dem sog. basolateralen limbischen Kreis konsolidiert (Calabrese und Markowitsch 2003). Das prozedurale Gedächtnis im Sinne von Gewohnheiten bzw. Handlungsmustern als Reaktion auf bestimmte Reize wird über Wechselwirkungen der Basalganglien (besonders des Striatums) mit sensorischen und motorischen Cortexarealen gebildet. Mit dem motorischen Lernen von

Feinmotorik und Geschicklichkeit wird vor allem das Kleinhirn in Verbindung gebracht (Thöne-Otto und Markowitsch 2004, Trepel 2008). Priming bzw. Bahnung führt zu einer höheren Wiedererkennungswahrscheinlichkeit, wenn ein bereits abgespeicherter Reiz erneut aufgenommen wird (Calabrese und Markowitsch 2003).

Das sog. Arbeitsgedächtnis kann außerdem als eine Instanz betrachtet werden, die Informationen aktiv verarbeitet und dabei auch bereits abgespeicherte Informationen temporär puffern kann. Das Kurzzeitgedächtnis ist, in Abgrenzung dazu, für das Festhalten neuer Information zuständig (Cocchini et al. 2002).

1.3 Der Hippocampus

1.3.1 Anatomie und Entwicklung

Der Hippocampus (lat. Seepferdchen) befindet sich überwiegend im Lobus temporalis des Telencephalons (= Großhirn), und zwar am Cornu temporale (= Unterhorn) an der medialen Wand des Ventriculus lateralis. An seinem rostralen Endstück bildet er eine tatzenähnliche Struktur, den Pes hippocampi. In die okzipital-kraniale Richtung zieht er in einem Bogen bis zum kaudalen Ende des Corpus callosum. Diese Form verdankt er der Rotationsbewegung im Rahmen der Embryonalentwicklung. Die hintere Faserstruktur des HC geht in den Fornix über, der sich unterhalb des Corpus callosum, auf seiner Ventralseite, weiter nach oben-vorne zieht. (Trepel 2008).

Der Hippocampus ist Teil des Allocortex. Der Allocortex (allo = griech. anders) beschreibt die phylogenetisch alten Cortex-Abschnitte. Als Teil des Cortex befindet sich der Hippocampus an der Hirnoberfläche. Teile des Hippocampus reichen aber auch in die Tiefe der Substantia alba (= weiße Substanz), wo sie Teil des Archipalliums (archi = griech. Anfang) sind. Zusammen mit den anderen Strukturen des Archipalliums (Indusium griseum und Fornix) umgeben diese Strukturen, als Resultat ihrer Wanderungsbewegungen während der Entwicklung, das Corpus callosum wie ein Saum (= Limbus). Das Indusium griseum, das wie der Fornix eine „Fortsetzung“ des HC darstellt, kommt dabei auf der Dorsalseite des Corpus callosum zum Liegen (Trepel 2008, Schünke et al. 2009).

1.3.2 Histologie

Im Gegensatz zum sechsschichtig aufgebauten Isocortex ist der Hippocampus als Teil des Allocortex dreischichtig aufgebaut und ist gleichzeitig Teil des Archipalliums (Schünke et al. 2009). Als eingerollte Archipalliumstruktur stellt er im Frontalschnitt das Cornu ammonis (CA = Ammonshorn) dar. Beim Hippocampus werden nun drei Subregionen voneinander abgegrenzt: der Gyrus dentatus, das Cornu ammonis und das Subiculum. Letzteres bildet als Übergangsregion das Eingangstor für Projektionen von der Regio entorhinalis in das Ammonshorn. In Richtung Regio entorhinalis ist das Subiculum noch sechsschichtig aufgebaut. Das Cornu ammonis wird weiter in die Untergruppen CA1-CA4 unterteilt (vgl. Abb. 1 auf S. 18). CA1 liegt dem Subiculum an, CA4 liegt beim Gyrus dentatus. Die Dreischichtung des Cornu ammonis basiert vor allem auf dem hohen Anteil von großen glutamatergen Pyramidenzellen im Stratum pyramidale (mittleres Band). Umgeben ist dieses Band vom Stratum oriens (= Korbzellschicht) und vom Stratum moleculare (= Molekularzellschicht). In der Molekularzellschicht befinden sich viele Interneurone, welche die Pyramiden- und die Korbzellen miteinander verschalten. Der wesentliche histologische Unterschied von CA1 bis CA4 liegt in der Pyramidenzellendichte. Im Gyrus dentatus, der sich um die CA4-Region herum legt, gibt es statt des Pyramidenzellbandes ein Körnerzellband (Stratum granulare) mit Körnerzellen als Hauptzellart (Trepel 2008, Schünke et al. 2009).

1.3.3 Anatomische Verbindungen

Afferenzen erhält der Hippocampus in großer Zahl aus der Area entorhinalis. Von dort erhält er über den Tractus perforans somatosensible, visuelle, auditorische und olfaktorische Informationen in modulierter Form aus dem Riechhirn, dem Corpus amygdaloideum und dem Neocortex. Weitere afferente Fasern erreichen den Hippocampus über den Fornix aus dem Septum, sowie aus dem Thalamus und dem Gyrus cinguli. Die meisten Afferenzen ziehen in den Gyrus dentatus. Seine Efferenzen schickt der Hippocampus fast ausschließlich über den Fornix. Die meisten enden in den Corpora mamillaria. Dabei bildet sich der sog. Papez-Neuronenkreis aus, der von den Corpora mamillaria weiter zum Thalamus, von dort zum Gyrus cinguli und schließlich zurück zum Hippocampus zieht. Mit weiteren Efferenzen projiziert der Hippocampus ebenfalls über den Fornix ins Septum, ins Corpus amygdaloideum und in den Hypothalamus. Analog zum Neocortex bilden auch im Archipallium überwiegend

die glutamatergen Pyramidenzellen mit langen Fortsätzen das efferente System. Die meisten Efferenzen starten im Subiculum. Innerhalb des Hippocampus fließen die Informationen vereinfacht vom Gyrus dentatus ins Ammonshorn und von dort zum Subiculum (Trepel 2008).

1.3.4 Funktion und Vulnerabilität

Nach aktuellem Kenntnisstand hat der Hippocampus einen besonders wichtigen Anteil bei der Gedächtniskonsolidierung. Es sind die Gedächtnisspuren des Hippocampus, die bei diesem Vorgang in den Neocortex transferiert werden (Axmacher und Fell 2010). Besonders für das episodische Gedächtnis stellt der HC ein anatomisches Korrelat dar (Wittfoth-Schardt 2015). Als Areal der Neuroplastizität wird er mit der Langzeitpotenzierung assoziiert (Bartsch et al. 2015). Axmacher und Fell zeigten mittels fMRT und EEG außerdem, dass der Hippocampus auch beim Arbeitsgedächtnis involviert ist und dabei die Speicherung von Informationen für einen begrenzten Zeitraum übernimmt (2010).

Der CA1-Region wird eine besondere Bedeutung bei der Prozessierung deklarativen Gedächtnismaterials zugeschrieben (Paulig 2011). Als sog. „Sommer-Sektor“ ist sie bei einer Hypoxie des Gehirns der erste Sektor, der durch Untergang von Neuronen ein morphologisches Korrelat bietet (Schünke et al. 2009). Bei akuten Ereignissen, wie hypoxischem Stress, werden die Pyramidenzellen der CA1-Region als erste geschädigt, während z.B. der Gyrus dentatus und die CA3-Region noch intakt sein können (Bartsch et al. 2015). Zudem scheinen emotionale Stressfaktoren einen schädigenden Einfluss auf die CA1-Region zu haben (Döhring et al. 2014).

Unter Berücksichtigung der bisherigen Hinweise stellt sich für die LGI-1-assoziierte limbische Enzephalitis schließlich die Frage, ob der Hippocampus besonders stark geschädigt wird. Mit einer differenzierten neuropsychologischen Testung und einer MRT-Analyse im Langzeitverlauf soll diese Frage im Folgenden geklärt werden.

1.3.5 Klinische Symptome bei Schädigungen des Hippocampus

Aus einer Schädigung des Hippocampus oder eines der Glieder des Papez-Neuronenkreises resultiert ein amnestisches Syndrom. Patienten können sich neue explizite (deklarative) Inhalte für maximal wenige Minuten merken. Sie werden nicht mehr ins Langzeitgedächtnis übertragen. Altbekannte Inhalte bleiben dagegen im Gedächtnis erhalten, da sie nicht mehr

vom Kurz- in das Langzeitgedächtnis transferiert werden müssen. So kommt es bei der Alzheimer-Erkrankung bereits früh im Verlauf u.a. zu einem Untergang von HC-Neuronen. Das Erlernen impliziter Inhalte (z.B. Bewegungsabläufe) bleibt dabei unbeeinträchtigt (Trepel 2008). Jäger et al. zeigten bei HC-geschädigten Patienten mit transienter globaler Amnesie außerdem, dass lediglich die Rekollection und nicht die Familiarität beeinträchtigt war. Diese Begriffe werden im Rahmen der „Zwei-Prozess-Theorie des Wiedererkennens“ unterschieden. Rekollection ist das Erinnern eines Items mit seinem episodischen Kontext und demnach hippocampal vermittelt. Familiarität ist das Erinnern eines Items aufgrund seiner „Vertrautheit“ und demnach eine extrahippocampale Funktion des Temporallappens (2009). Bei einer beidseitigen Schädigung des Hippocampus führt der Funktionsausfall zusätzlich zu einer völligen zeitlichen und örtlichen Desorientierung. Weiterhin hat der Hippocampus ein starkes Potential, Epilepsien auszulösen, weil seine glutamatergen Neuronen eine hohe Bereitschaft haben, sich spontan zu entladen. Bereits kleine Schädigungen können zu pathologischen neuronalen Entladungen führen. Die Störung von GABAergen Interneuronen spielt dabei eine zentrale Rolle. Auch bei psychiatrischen Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises zeigt sich u.a. der Hippocampus pathologisch verändert. Die glutamatergen Neurone erscheinen vermindert. Es kann zu Denkstörungen und Halluzinationen kommen (Trepel 2008).

1.3.6 Hippocampale Läsionen in der Bildgebung

Fallberichte haben gezeigt, dass die limbische Enzephalitis, möglicherweise mit einer HC-Schädigung einhergeht. Urbach et al. stießen bei MRT-Auswertungen im Rahmen von zwei Studien bei 4 von 5 Patienten mit VGKC-Antikörpern auf Hippocampus-Schwellungen. Die Schwellungen bildeten sich im weiteren Verlauf oft zurück und gingen teilweise in Hippocampus-Sklerosen über (Urbach et al. 2006a, Urbach et al. 2006b). Bildmorphologisches Korrelat einer HC-Sklerose ist eine Atrophie sowie eine Signalerhöhung auf T2- und T2/FLAIR-Aufnahmen (Urbach und Keuler 2014). Nach Wyler kann die Hippocampus-Sklerose histologisch in vier Schweregrade eingeteilt werden (Tabelle 2):

Tabelle 2: Schweregrade der Hippocampus-Sklerose nach Wyler

Wyler-Grad	Bedeutung	Neuropathologie
Wyler I	leichte mesiale temporale Läsion	Ausfall von weniger als 10% der Neurone der Subregionen CA1, CA3 und/oder CA4
Wyler II	mäßige mesiale temporale Läsion	Ausfall von 10 - 50% der Neurone der Subregionen CA1, CA3 und/oder CA4
Wyler III	„klassische“ Hippocampus-Sklerose	Ausfall von mehr als 50% der Neurone der Subregionen CA1, CA3 und/oder CA4
Wyler IV	„vollständige“ Hippocampus-Sklerose	alle Subregionen betroffen
Quelle: (Urbach und Keuler 2014)		

Bei einer hippocampalen Schädigung im Rahmen einer transienten globalen Amnesie (TGA) zeigen sich im diffusionsgewichteten MRT (DWI) bevorzugt in der CA1-Subregion typische HC-Läsionen. Dabei zeigen sich fokale hyperintense Areale im lateralen Hippocampus (Bartsch et al. 2006). Eine systematische Untersuchung der Hippocampus-Veränderungen bei der LGI-1-Enzephalitis im Langzeitverlauf ist im Rahmen der wenigen Fallbeschreibungen bislang jedoch nicht erfolgt. Die bildmorphologischen Residuen hätten jedoch für die betroffenen Patienten eine hohe Relevanz, insbesondere wenn sie mit kognitiven Einschränkungen einhergingen.

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Zur Langzeitbeobachtung der seltenen LGI-1-positiven limbischen Enzephalitis gibt es bislang keine systematischen Studien, die die Langzeitfolgen der Erkrankung für die betroffenen Patienten untersuchen. Um die funktionellen Einbußen im Sinne von kognitiven Einschränkungen im Langzeitverlauf zu charakterisieren, wurden in unserer Studie umfangreiche neuropsychologische Tests durchgeführt. Zusätzlich sollte die systematische Anfertigung von MR-Bildmaterial und deren Auswertung Aufschluss über strukturelle Schäden des Gehirns geben.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb bei einer Kohorte von 11 Patienten im postakuten Stadium untersucht, welchen Einfluss die LGI-1-Enzephalitis auf den klinischen und kognitiven Status sowie auf die Struktur und Funktion des Hippocampus hat. Dazu wurde das klinische und, im Rahmen der neuropsychologischen Testreihe, das kognitive Ergebnis nach Remission der Erkrankung untersucht. Den Patienten wurden 11 gesunde Probanden von gleichem Alter, Geschlecht und Bildungsgrad als Kontrollgruppe gegenüber gestellt. Folgende Fragen sollen im Rahmen dieser Arbeit systematisch beantwortet werden:

1. Von welchen kognitiven Einbußen sind die Patienten betroffen? Welche Gedächtnisqualitäten sind eingeschränkt?
2. Welche strukturellen Langzeitschäden des Hippocampus lassen sich in der MR-Bildgebung nachweisen?
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Ausprägung der kognitiven Residualsymptome und Hippocampus-Schäden?
4. Korrelieren die kognitiven Schäden mit der initialen immunsuppressiven Therapie?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Patientenkohorte

Die Patientenkohorte umfasste 11 Patienten (6 weibliche, 5 männliche) mit der Diagnose einer Leucine-rich-inactivated-1-protein-Antikörper-assoziierten limbischen Enzephalitis (LGI-1-LE). Das durchschnittliche Alter betrug $63,4 \pm 3,8$ Jahre [Angaben als Mittelwert (MW) \pm Standardfehler (SEM)]. Alle 11 Patienten wurden in der neurologischen Klinik des UKSH Kiel mit einem einheitlichen Studienprotokoll untersucht. Die Patienten wurden im Rahmen der Verlaufskontrollen rekrutiert, nachdem das Akutstadium der limbischen Enzephalitis bereits abgelaufen war. Es erfolgten jeweils klinische, multimodale bildgebende und neuropsychologische Untersuchungen, sowie eine Antikörper-Testung des Serums. Bei Verdacht auf eine aktive Entzündung wurde aus einer klinischen Indikation heraus außerdem der Liquor auf Ak getestet.

2.1.2 Kontrollgruppe

Elf gesunde Probanden ohne psychiatrische oder neurologische Vorerkrankungen wurden als Kontrollgruppe den jeweiligen Patienten gegenübergestellt. Die Probanden wurden den Patienten entsprechend ihres Geschlechts, Ausbildungsgrades und Alters zugeordnet (6 weibliche, 5 männliche; Alter: $63,9 \pm 4,1$ Jahre. Bei Alter und Bildungsjahren bestanden zwischen Patienten und Probanden keine signifikanten Unterschiede. Jeder freiwillige Proband erteilte sein schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Studie, welche von den Ethikkommissionen der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt wurde. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki (World Medical Assembly, Ferney-Voltaire, Frankreich, 2013) durchgeführt.

2.1.3 Zwei-Center-Studie

Die Testungen fanden im Rahmen einer Zwei-Center-Studie in Kooperation mit der neurologischen Klinik der Charité Berlin statt. Parallel wurden dort 16 weitere Patienten (3 weiblich, 13 männlich), mit derselben Diagnose untersucht. 16 entsprechende Probanden wurden gegenübergestellt. Die Ergebnisse beider Zentren wurden zu einer gemeinsamen

Studie mit einheitlichem Studienprotokoll zusammengebracht und flossen zusammen in die Veröffentlichung ein.

2.1.4 Diagnosekriterien

Die Diagnose limbische Enzephalitis wurde bei folgenden Kriterien gestellt (siehe Tabelle 3):

Tabelle 3: Diagnosekriterien

#	Kriterien
1.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Subakutes hippocampales/mediales Temporallappen-Syndrom einschließlich <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amnesie und ▪ epileptischen Krampfanfällen mit Temporallappen-Symptomatik und ▪ Störungen der Affektivität mit Stimmungsschwankungen oder Enthemmung und/oder ▪ Faziobrachial-dystone Anfälle (FBDS)
2.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachweis von LGI-1-Antikörpern im Serum und/oder Liquor
3.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinischer Ausschluss anderer neurologischer Erkrankungen, die eine subakute mnestiche Verschlechterung erklären könnten
Unterstützt wurde die Diagnostik durch hippocampale Signalveränderungen im MRT, die typischerweise bei limbischer Enzephalitis auftreten.	

2.1.5 Antikörpertestung

Seren und Liquor der Patienten wurden auf LGI-1-Ak getestet. Dazu wurde die indirekte Immunfluoreszenz eingesetzt. Diese nutzt ein Biochip-Mosaik mit gefrorenen Antigen-Substraten aus Ratten-Hippocampus, Ratten- und Affen-Kleinhirn und Formalin-fixierten HEK293-Zellen, welche rekombinantes membrangebundenes LGI-1 exprimierten (Euroimmun, Lübeck, Deutschland, vgl. Abb. 1 [D]).

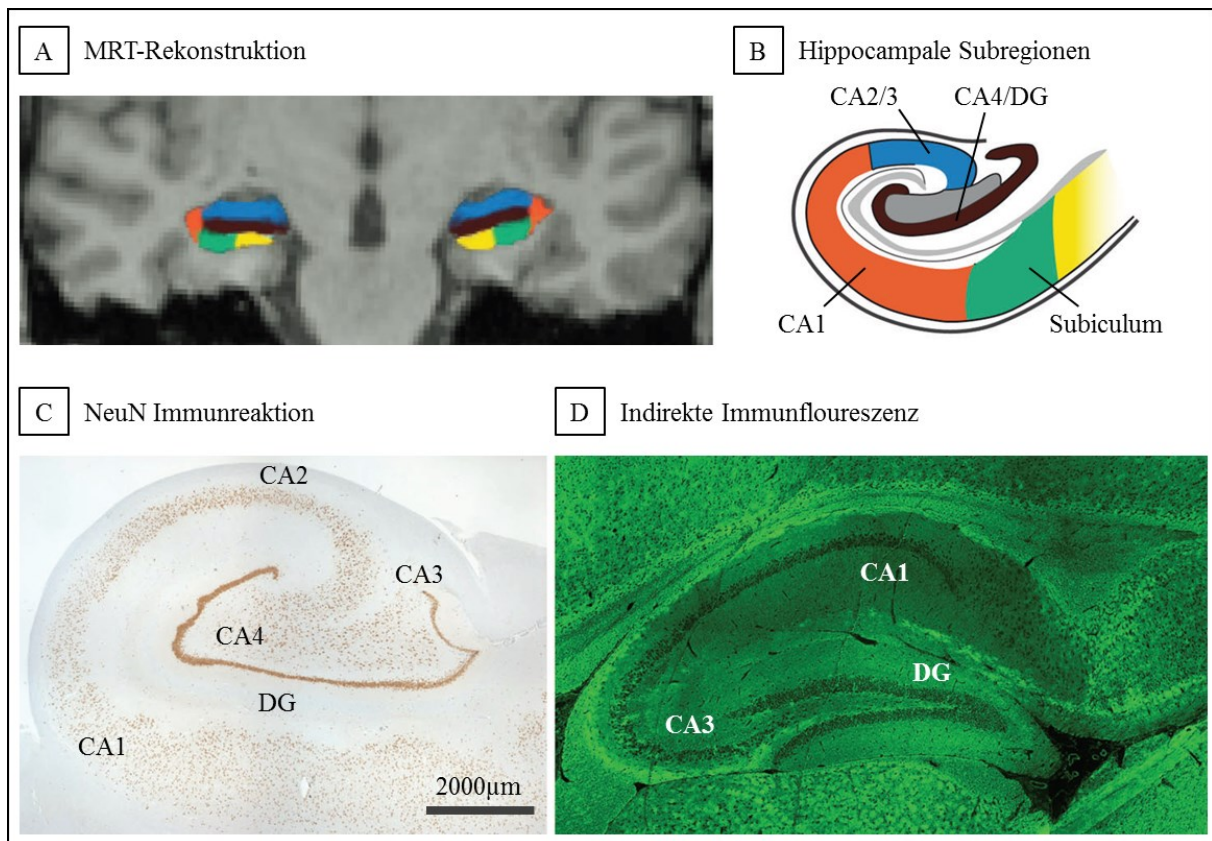


Abb. 1: Hippocampus-Subregionen

[A] MRT-Rekonstruktion des Hippocampus mit einer repräsentativen Subregion-Segmentierung. Analysiert mittels der FreeSurfer 5.3. Volumetrie Toolbox (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) [B] Schematische Übersicht, die die unterschiedlichen Subregionen des Hippocampus beim Menschen zeigt, wie sie mit der histologischen Subregion-Morphologie mittels NeuN-Immunreaktion korrelieren [C]. [D] Nachweis von LGI-1-Autoantikörpern mittels indirekter Immunfluoreszenz. Das Patientenserum wurde mit gefrorenen Maus-Hippocampus-Regionen inkubiert. Die gebundenen Antikörper wurden mit einem Fluoreszenz-markierten zweiten Antikörper sichtbar gemacht. Abkürzungen: CA = Cornu ammonis; GD = Gyrus dentatus; Sub = Subiculum. Mit freundlicher Genehmigung des JAMA Neurology Journals.

2.1.6 Klinische Untersuchung

Alle Patienten erhielten bei Ankunft sowie im Verlauf eine komplette neurologische Untersuchung. Klinische Besonderheiten, vaskuläre und sonstige Risikofaktoren wurden über ein strukturiertes Interview erfasst. Neurologische Defizite in Form von Behinderungen oder Einschränkungen in täglichen Aktivitäten wurden über die modifizierte Rankin-Skala (mRS) erfasst (van Swieten et al. 1988). Die Latenz zwischen Krankheitsbeginn und Behandlung wurde als Zeitspanne zwischen dem Beginn der ersten Symptome und dem Beginn der ersten immunsupprimierenden Therapie berechnet. Die Verlaufskontroll-Latenz wurde als Zeitintervall zwischen Beginn der ersten Symptome und Beginn der Untersuchungen für diese Studie definiert.

2.1.7 Test-Protokoll

Die Patienten durchliefen im Rahmen ihrer Verlaufskontrolle folgende Test-Stationen:

1. Aufnahme
2. Klinische Untersuchung
Klinisch-neurologische Untersuchung und Anamnese, Fremdanamnese
3. Blutentnahme
Routinelabor (kleines Blutbild, Entzündungs-, Nieren-, Leberwerte und Gerinnungsparameter), Serum, ggf. Liquor, wurde auf Ak getestet
4. EEG
5. Neuropsychologische Testung
 - a. RAVLT (verbales Gedächtnis)
 - b. Taylor-Figur (räumlich-visuelles Gedächtnis)
 - c. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
 - d. Zahlenmerkspanne (Arbeitsgedächtnis)
 - e. Trail-Making-Test TMT-A/B (Aufmerksamkeit)
 - f. Wortflüssigkeit (semantisches Gedächtnis und Exekutivfunktionalität):
Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)
 - g. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test (MWT-B) (prämorbid
intellektuelle Fähigkeiten)
 - h. Edinburgh Handedness Inventory (Händigkeit)
 - i. TAP-Testbatterie am PC: Aufmerksamkeit
 - i. Go/No-Go Test (auch für Exekutive Funktionen)
 - ii. Alertness
 - iii. Geteilte Aufmerksamkeit
 - j. Modifizierte Rankin Skala (mRS)
 - k. Instrumentelle Aktivitäten (IADL)
 - l. Schlafqualitätsfragebogen (PSQI)
6. MRT

Die Probanden durchliefen das gleiche Testprotokoll, lediglich die stationäre Aufnahme, die komplette neurologische Untersuchung und die Blutentnahme entfielen.

2.2 Erfassung funktioneller Defizite: neuropsychologische Testung

2.2.1 Testung hippocampaler Gedächtnisfunktionen

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)

Alle Patienten und Probanden durchliefen eine umfassende neuropsychologische Testreihe, die folgende Qualitäten erfasste: verbale, visuelle und prozedurale Merkfähigkeit, generelle kognitive Fähigkeiten, Arbeitsgedächtnis, exekutive Körperfunktion und Aufmerksamkeit.

Die verbale deklarative Gedächtnisfunktion wurde mit der deutschen Version des Rey Auditory Verbal Learning Tests (n=10) erfasst. Bei einer englischsprachigen Patientin wurde die englische Version verwendet. Der Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) ist ein etabliertes Maß für das Entschlüsseln, Kombinieren, Speichern und Abrufen verbaler Informationen in unterschiedlichen Stadien des unmittelbaren Gedächtnisses (Khosravi Fard et al. 2016). Der RAVLT (Boake 2000, Strauss 2006) prüft, wie gut eine Wortliste gemerkt werden kann. Dazu wird eine Liste von 15 Wörtern fünf Mal vorgelesen und jeweils direkt danach abgefragt. Nach dem fünften Durchgang wird eine zweite Wortliste mit 15 anderen Wörtern als sogenannte Störliste vorgelesen und einmalig abgefragt. Danach wird ein sechstes Mal die erste, ursprüngliche Wortliste abgefragt. Eine siebte Abfrage der ersten Liste erfolgt nach 30 Minuten. Speziell dieser verzögerte Abruf kann im Sinne der Gedächtniskonsolidierungsfunktion als hippocampusabhängig betrachtet werden. Zur Auswertung werden die jeweils erinnerten Wörter pro Durchgang gezählt.

Im Anschluss daran wird die Wiedererkennung der Wörter mit einer Liste aus 50 Wörtern getestet. Für jedes Wort wird der Patient gefragt, ob dieses Wort aus der ersten, der zweiten oder aus keiner der beiden Wortlisten stammt. Ausgewertet werden die Anzahlen der jeweils erinnerten Wörter sowie die Anzahl falsch erkannter Wörter (Lezak et al. 2012, S. 471-475).

Junge Erwachsene können nach dem ersten Durchgang in der Regel sechs bis sieben Wörter und 12 bis 13 nach dem fünften Durchgang erinnern. Normalerweise tritt kaum oder gar kein Verlust vom sechsten bis zum siebten verzögerten Abfragen auf (Mitrushina et al. 2005, S. 838-884).

Taylor-Figur

Die räumlich-visuelle Gedächtnisfunktion wurde über einen sofortigen und einen verzögerten Abruf der Taylor-Figur (n=11), die vergleichbar mit der Rey-Osterrieth-Complex-Figur ist, erfasst (Strauss und Spreen 1990). Die Ergebnisse beim Kopieren gelten als Indikator für das visuelle Arbeitsgedächtnis. Der Abruf der Figur nach 30 Minuten ist mit der räumlich-visuellen Merkfähigkeit verknüpft (Tremblay et al. 2015). Speziell der verzögerte Abruf ist im Sinne der Gedächtniskonsolidierungsfunktion wiederum als hippocampusabhängig zu sehen. Die Auswertung erfolgte formell gemäß dem Boston Qualitative Scoring System (Stern et al. 1994). Dabei können bei Fehlerfreiheit maximal 36 Punkte erreicht werden. Der durchschnittliche Score eines Erwachsenen liegt für die Taylor-Figur meist etwas höher als für die Rey-Osterrieth-Complex-Figur. Höhere Bildung und junges Alter tragen zu höheren Scores bei (Tremblay et al. 2015). Für die Rey-Osterrieth-Complex-Figur sind durchschnittliche Scores für den Abruf nach 30 Minuten altersabhängig mit etwa 15 bis 25 bei einer Standardabweichung von etwa sieben angegeben (Mitrushina et al. 2005, S. 767-792).

2.2.2 Neuropsychologische Umgebungstestung

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Zur Einschätzung der generellen kognitiven Fähigkeiten wurde zusätzlich der Montreal-Cognitive-Assessment-Score (MoCA) erhoben (n=11). Dieser Test wurde als schnelle Methode zur Erkennung kognitiver Defizite entwickelt (Nasreddine et al. 2005), und wurde hier primär im Sinne eines in der klinischen Diagnostik ökonomisch einsetzbaren generellen Screening-Tests eingesetzt. Der MoCA vereint unterschiedliche Tests, die zum Teil später in ausführlicherer Form als Einzeltest wiederholt wurden. So beinhaltet der MoCA u.a. kurze Analogien zu RAVLT, Taylor-Figur, Zahlenmerkspannen und Wortflüssigkeitstest. Getestet werden mit dem MoCA visuospatiale und exekutive Fähigkeiten, Arbeitsgedächtnis, Kurzzeit-Gedächtnis, Aufmerksamkeit, verbale Abstraktion, Sprache, Konzentration und Orientierung (Hawkins et al. 2014). Die Höchstpunktzahl liegt bei 30 und wird von Gesunden oft erreicht. Ein Score unter 23 wird von Coen et al. als Diagnosekriterium mit hoher Spezifität für kognitive Einschränkungen angesehen (2011).

Zahlenmerkspanne

Die Funktion des Arbeits- und Kurzzeitgedächtnisses wurde über den Vorwärts- und Rückwärts-Zahlenmerkspannen-Test erfasst (n=11). Dabei werden Zahlenreihen vorgelesen, die vom Patienten bzw. Probanden direkt danach wiedergegeben werden sollen. Die Zahlenreihen werden schrittweise um eine Ziffer verlängert (Lezak et al. 2012, S. 403 f.).

Trail-Making-Test

Geteilte Aufmerksamkeit, kognitive Geschwindigkeit und Flexibilität wurden mit dem Trail-Making-Test A und B (TMT) (Reitan und Wolfson 1985) geprüft. Beim Trail-Making-Test A wird der Patient gebeten, Zahlen, die in unsystematischer Anordnung auf ein Blatt Papier gedruckt sind, in korrekter aufsteigender Reihenfolge möglichst schnell zu verbinden. So wird die kognitive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gemessen. Im Rahmen des TMT-B sind auf gleiche Weise aufsteigende Zahlen und aufsteigende Buchstaben alternierend zu verbinden (Scherwath et al. 2008). Große Unterschiede der Leistungen zwischen Teil A und B können ein Hinweis auf Defizite beim Verfolgen der Spur im Rahmen des komplexeren Szenarios oder auf Defizite im Arbeitsgedächtnis sein. Das mentale Verfolgen von zwei parallelen Sequenzen ist dann möglicherweise erschwert (Crowe 1998). Im Rahmen einer fMRT-Studie zeigten sich bei gesunden Probanden besonders während der Aufgabe B Aktivierungen der linken Hemisphäre in dorsolateralen und medial-frontalen Bereichen (Zakzanis et al. 2005), sowie des Gyrus temporalis medius (Jacobson et al. 2011). Der TMT zeigt eine gewisse Altersabhängigkeit. Für gesunde 40-jährige liegt eine Durchschnittszeit für den TMT-A bei etwa 27 Sekunden, für 70-jährige bei etwa 43 Sekunden (Mitrushina et al. 2005, S. 649).

Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Mithilfe des Regensburger Wortflüssigkeitstests (RWT) (Aschenbrenner 2000) wurde Benennen und begriffliches Wissen geprüft. Der Patient hat die Aufgabe, innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter zu nennen, die einer vorgegebenen Kategorie entsprechen. Zum Einsatz kamen die Kategorien Vornamen, Tiere, Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „s“ und Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „k“. Unterschieden wird die semantische Wortflüssigkeit, die mit die Kategorien Vornamen und Tieren abgefragt wird, von der phonemischen Wortflüssigkeit, die über Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben

abgeprüft wird (Shao et al. 2014, Rodriguez-Aranda et al. 2016). Dabei gibt die semantische Wortflüssigkeit eher Aufschluss über das semantische Gedächtnis, welches u.a. mit der Integrität des begrifflichen Wissensspeichers assoziiert ist (Henry et al. 2004). Wohingegen die phonemische Wortflüssigkeit eher mit der Exekutivfunktionalität einher geht (Bryan und Luszcz 2000), da Prozesse des Arbeitsgedächtnisses stärker involviert sind (Shao et al. 2014).

Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test (MWT-B)

Zur Abschätzung der generellen intellektuellen Fähigkeiten vor der Erkrankung führten wir bei 10 Patienten den Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B (MWT-B) durch. Bei diesem Test müssen korrekte deutsche Wörter in einer Reihe mit konstruierten sinnlosen Wörtern identifiziert werden (Blaha und Pater 1979). Der MWT-B ist die deutsche Version des National Adult Reading Test (NART-Test). Die erreichten Scores korrelieren mit dem Ausbildungsgrad und der sozialen Schicht (Crawford et al. 1988). Zudem stellt der MWT-B ein annäherndes Maß für die prämorbid Intelligenz dar (Crawford et al. 1991, Skilbeck et al. 2005). Der Test erfasst dabei das sogenannte kristalline Intelligenzniveau. Die kristalline Intelligenz bezieht sich auf den Abruf erworbenen Wissens und gilt als zeitlich relativ stabil (Antretter et al. 2013).

Edinburgh Handedness Inventory

Der Edinburgh Handedness Inventory Test (Oldfield 1971) ist eine gängige Methode, die dominante Hand des Patienten mit Hilfe eines Fragebogens festzustellen. Dies kann in Zusammenhang mit den weiteren Testergebnissen relevant sein, da z.B. die linke Hirnhälfte beim Linkshänder etwas seltener die sprachdominante Seite darstellt als beim Rechtshänder (Knecht et al. 2000). Etwa 10% der Bevölkerung sind links- oder gemischt-händig. Von relevanten morphologischen Unterschieden zwischen Rechts- und Linkshändern ist, im Bereich des Hippocampus, eher nicht auszugehen. Es wurden zwar u.a., abhängig von der Händigkeit, morphologische Abweichungen im Planum temporale beschrieben (Herve et al. 2006), jedoch werden dieser und andere Unterschiede in Zusammenschau mit weiteren Studien lediglich als subtil bewertet (Guadalupe et al. 2014). Die Gedächtnisleistung betreffend konnte gezeigt werden, dass eindeutige Rechtshänder in Tests für das verbale Gedächtnis schwächere Leistungen zeigen (Propper et al. 2005). Dafür schneiden sie besonders bei räumlich-visuellen Aufgabenstellungen im Durchschnitt besser ab. Bei

Personen, deren Händigkeit weniger eindeutig ist, zeigen sich generell bessere kognitive Fähigkeiten (Nicholls et al. 2010).

2.2.3 Alltagskompetenz, Alltagsbehinderung und Behinderungsmaße

TAP-Testbatterie am PC

Zur Testung von Aufmerksamkeit und exekutiven Prozessen wurde die computergestützte „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)“ (Zimmermann 2002) verwendet. Der Subtest „Alertness“ testet die Aufmerksamkeit in Form einer simplen Reaktionszeit-Aufgabe, wohingegen beim Subtest „Geteilte Aufmerksamkeit“ (bzw. „Divided Attention“) eine auditive und eine visuelle Aufmerksamkeits-Aufgabe gleichzeitig bearbeitet werden. Der „Go/No-Go“-Subtest erfordert das Unterdrücken einer vorherrschenden Antworttendenz und das schnelle Reagieren auf einen Ziel-Stimulus. Bei einer stark beeinträchtigten Patientin wurde die Testung teilweise abgebrochen, da diese sich von der Aufgabe übermäßig gestresst fühlte und nur noch stark erhöhte Reaktionszeiten erzielte.

Modifizierte Rankin Skala (mRS)

Zur Erfassung neurologischer Einschränkungen und von Hilfsbedürftigkeit bei Alltagsaktivitäten kam die modifizierte Rankin Skala (mRS) zum Einsatz (Rankin 1957). Die mRS ist eine standardisierte Maßzahl, die ursprünglich das Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall beschreibt. Ein erfahrener Neurologe (Prof. Dr. Thorsten Bartsch) beurteilte die Patienten und Probanden anhand folgender Skala (Tabelle 4):

Tabelle 4: mRS-Kriterien

Score	Kriterien
0	Keine Symptome.
1	Leichte Symptome, aber keine relevanten Einschränkungen; Alltagsaktivitäten können ausgeführt werden.
2	Leichte Einschränkungen; eigene Versorgung ohne Hilfe möglich, aber es können nicht mehr alle ursprünglichen Aktivitäten ausgeführt werden.
3	Mittelschwere Einschränkungen; etwas Hilfe für Alltagsaktivitäten erforderlich; Gehen selbstständig möglich.
4	Höhergradige Beeinträchtigung; Hilfe für Körperpflege erforderlich; Gehen erfordert Unterstützung.
5	Schwere Beeinträchtigung; bettlägerig, inkontinent, konstante Pflege und Überwachung erforderlich.
Quelle: (van Swieten et al. 1988)	

Instrumentelle Aktivitäten (IADL)

Die alltägliche Funktionsfähigkeit wurde zusätzlich mit der Skala der Instrumental Activities of Daily Living (IADL) nach Lawton und Brody gemessen. Dabei werden die Selbstständigkeit bezüglich Telefonieren, Einkaufen, Kochen, Haushalt, Wäsche, Transportmittel, Medikamenteneinnahme und Geldhaushalt mit einem kurzen Fragebogen ermittelt. Maximal acht Punkte können so erreicht werden (Lawton und Brody 1969). Beispielsweise können altersbedingte Dysfunktionen des Frontalhirns Einschränkungen in den IADL bedeuten (Cahn-Weiner et al. 2000).

Schlafqualitätsfragebogen (PSQI)

Mit Hilfe des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) wurde in Form eines Fragebogens Auskunft über die Schlafqualität der Patienten eingeholt. Abgefragt werden u.a. Schlafzeiten, Gründe für schlechtes Schlafen, Häufigkeit von schlechtem Schlafen, Einnahme von Schlafmitteln, Schnarchen, Schlafapnoe, Desorientierung und Unruhe während des Schlafes

(Buysse et al. 1989). In die Auswertung wurde die angegebene effektive Schlafzeit in Stunden und die subjektive Schlafqualität einbezogen. Letztere wurde mit einem Skalenwert von eins bis vier angegeben. Ein hoher Score bedeutet eine hohe subjektive Schlafqualität.

2.3 Erfassung struktureller Schäden

2.3.1 MR-Bildgebung

Die Bildgebung erfolgte mit einem 3T-MRT-Scanner vom Typ Philips Achieva Scanner mit einer 32-Kanal-Kopfspule (Philips, Best, The Netherlands). Dabei kam eine hochauflösende dreidimensionale T1-gewichtete „Magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE)“-Sequenz (Matrixgröße=240x240, 176 Scheiben, Voxelgröße=1x1x1 mm³) zum Einsatz. Zur klinischen Beurteilung wurden T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenzen und eine 3D isotropische T2-gewichtete „Fluid-attenuated inversion recovery (T2/FLAIR)“-Sequenz benutzt. Für die klinische Studie wurden ältere MRTs (4-9 MRT-Serien je Patient) erneut ausgewertet. Die Auswertungen erfolgten durch einen Neurologen (Prof. Dr. Thorsten Bartsch) mit entsprechender Auswertungs-Erfahrung. Ein besonderer Fokus lag auf Signalveränderungen im Hippocampus und in den Basalganglien. Signal-Besonderheiten wurden über T2-gewichtete oder T2/FLAIR-Bilder beurteilt und als normal oder hyperintens klassifiziert. Das Hippocampus-Volumen wurde von erfahrenen Neuroradiologen oder Neurologen visuell beurteilt und im Vergleich als normal, vergrößert oder atrophisch klassifiziert. In Verlaufskontroll-Bildern wurden T2/FLAIR-Signalanhebungen und der Verlust der internen laminaren Architektur im Cornu ammonis als Kriterien zur Diagnose einer Ammonshorn-Sklerose herangezogen.

2.3.2 Visuelle Bewertung der medialen Temporallappenatrophie

Zur Quantifizierung der morphologischen Veränderungen im Bereich des Hippocampus wurde die Skala der medialen Temporallappenatrophie (MTA) von Scheltens eingesetzt. Scheltens konnte zeigen, dass diese Skala signifikant mit linearen Messungen korreliert. Er setzte die Skala ursprünglich zur frühen Diagnostik der Alzheimer-Krankheit ein und wies auch eine grundsätzliche Korrelation der MTA mit leichten kognitiven Schwächen nach (Scheltens et al. 1992). Die visuelle Beurteilung der MTA gilt u.a. als ein empfohlenes Kriterium für die wissenschaftliche Alzheimer-Diagnostik (Dubois et al. 2007) und hat sich unter mehreren visuellen Beurteilungs-Skalen als besonders zuverlässig erwiesen (Harper et

al. 2016). Die MTA-Skala von Scheltens reicht von 0 bis 4 und beinhaltet die visuelle Beurteilung von drei Strukturen: Fissura choroidalis, Cornu temporale und Hippocampus-Höhe im koronaren, T1-gewichteten MRT. Die im Rahmen der Verlaufskontrollen, also zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Testungen, erhobenen Patienten-Bilder wurden durch einen erfahrenen Neurologen (Prof. Dr. Thorsten Bartsch) beurteilt. Die von der Kontrollgruppe angefertigten Bilder wurden in gleicher Weise bewertet. Folgende Skala wurde zugrunde gelegt (Scheltens et al. 1992):

Tabelle 5: MTA-Skala

MTA-Wert	Kriterien
0	Keine Veränderung
1	Geringfügige Erweiterung der Fissura choroidalis
2	Moderate Erweiterung der Fissura choroidalis, geringfügige Erweiterung des Cornu temporale und geringfügige Hippocampus-Höhenminderung
3	Deutliche Erweiterung der Fissura choroidalis, moderate Erweiterung des Cornu temporale und moderate Hippocampus-Höhenminderung
4	Deutliche Erweiterung der Fissura choroidalis, deutliche Erweiterung des Cornu temporale und deutliche Hippocampus-Atrophie mit Strukturverlust
Quelle: (Scheltens et al. 1992)	

2.3.3 Volumetrie des Hippocampus

Zur Durchführung der Volumetrie wurden die Bilddaten zusammengelegt und gemeinsam mit der FMRIB Software Library (FSL 5.0, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) verarbeitet. Dabei erfolgte eine voxel-basierte Morphometrie mit Volumetrie der Hippocampi unter Verwendung der Bildanalyse-Suite FreeSurfer 5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) (Fischl et al. 2002). Nach einer Bewegungs-Korrektur und Gehirnextraktion wurden die Bilder in volumetrische subkortikale Strukturen der weißen und grauen Substanz inklusive der Hippocampus-Formation unterteilt (Fischl et al. 2004, Van Leemput et al. 2009). Die Volumina des Hippocampus wurden mit folgender Formel an das intrakranielle Volumen (ICV) angepasst:

$\text{Volumen}_{\text{angepasst}} = \text{Volumen}_{\text{beobachtet}} - \beta (\text{Anstieg des ICV gegen die regionale Volumen-Minderung}) * (\text{ICV}_{\text{beobachtet}} - \text{ICV}_{\text{Stichproben-Durchschnitt}}).$

Für alle Patienten und Probanden wurde eine durchgehende Qualitätskontrolle sowie visuelle Inspektion der Volumetrie-Ergebnisse durchgeführt. Die Volumina zwischen Patienten und Kontrollgruppe wurden mit einer multivariaten Varianzanalyse (MANCOVA) verglichen. Dabei wurden die Gruppe als Einflussfaktor und die Volumina als abhängige Variablen eingesetzt. Darüber hinaus fanden weitere multivariate Analysen zum Vergleich der linken und rechten Hippocampus-Gesamt volumina statt.

2.4 Statistische Analyse

Die neuropsychologischen Testergebnisse der Patienten und Probanden wurden bei kleinen Abweichungen der Varianzen mittels ungepaartem, zweiseitigen Student-t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Sofern bei großen Abweichungen der Varianzen zwischen der Patienten- und der Probandengruppe erforderlich, wurde stattdessen der Welch-t-Test eingesetzt. Der Mann-Whitney-U-Test kam als nicht-parametrisches Testverfahren zum Einsatz, wenn auf Scores basierende Ergebnisse verglichen wurden. Zur statistischen Analyse wurde SPSS 24 (IBM, Armonk, New York) benutzt. Die Ergebnisse werden als arithmetische Mittelwerte (MW) \pm Standardfehler (SEM) angegeben, sofern nicht anders gekennzeichnet. Falls statistisch angemessen, wie z.B. bei Scores, wird der Median, jeweils ergänzt durch die Spanne vom ersten bis zum dritten Quartil (Q1-Q3), als Streumaß angegeben. Zum Vergleich der Hippocampus-Gesamt-Volumina zwischen Patienten und Probanden wurden multivariate Kovarianzanalysen (auch als MANCOVA = multivariate analysis of covariance bezeichnet) angewendet. Dabei wurde mit der Gruppe als Einflussfaktor, dem Alter als Kovariate und den linken und rechten Hippocampus-Volumina als abhängige Variablen gerechnet.

Um die Beziehungen zwischen hippocampalen Volumina, Gedächtnis-Parametern (RAVLT, Taylor-Figur-Test) und klinischen Parametern (mRS, Behandlungs-Latenz, Verlaufskontroll-Latenz, Ak-Titer) zu beurteilen, wurden bivariate Korrelationen berechnet. Dazu wurden für Intervall- und Verhältnisskalen der parametrische Pearson-Korrelationskoeffizient und für Ordinalskalen der nicht-parametrische Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient berechnet. Weiterhin wurden partielle Korrelationen mit dem Alter als Kontrollvariable auf Korrelationen mit den Hippocampus-Gesamt volumina angewendet, um den Einfluss der Kontrollvariable herauszufiltern. Wenn nicht anders bezeichnet, werden die Ergebnisse in

Form von Mittelwert (MW) \pm Standardfehler (SEM) und p-Wert angegeben. Dabei wird, wie allgemein üblich, bei einem p-Wert $< 0,05$ von einer signifikanten bei einem p-Wert $< 0,01$ von einer hoch signifikanten und bei einem p-Wert $< 0,001$ von einer höchst signifikanten Abweichung ausgegangen. In Grafiken sind die Signifikanzen wie folgt markiert: * für $p < 0,05$; ** für $p < 0,01$; *** für $p < 0,001$. Bei Ergebnissen im Vergleich werden die Werte der Patienten vor denen der Probanden genannt.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Symptome

Die klinischen und elektrophysiologischen Daten und die Labordaten aller Patienten sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Die Latenzzeit von Krankheitsbeginn bis zur Verlaufskontrolle betrug 32,5 (17,2-38,5) Monate [Median (Q1-Q3)] und mindestens 9,5 Monate.

Tabelle 6: Klinische Symptome der LGI-1-Patienten

Merkmal (n=11)	Anzahl (%)
Geschlecht	6 weiblich, 5 männlich
Alter	63,4 ± 3,8 Jahre
Zeit seit Krankheitsbeginn [Median (Q1-Q3)]	32,5 (17,2-38,5) Monate
Tumoren ¹	2 (18%)
LE als klinische Diagnose	10 (91%)
Immuntherapie-Latenz seit Symptombeginn [Median (Q1-Q3)]	39 (15-166) Tage
Amnesie	11 (100%)
Verwirrtheit, Erregbarkeit	7 (64%)
Verhaltensstörungen und Stimmungsschwankungen	4 (36%)
Modifizierte Rankin Skala (mRS) ²	1,5 ± 0,3
Instrumentelle Aktivitäten (IADL) ³	6,8 ± 0,6
Ein- oder beidseitige faziobrachial-dystone Anfälle (FBDS) ⁴	4 (36%)
Pilomotorische und/oder andere autonome Anfälle	3 (27%)
Komplex-fokale oder generalisierte Anfälle	7 (64%)
EEG – Epileptische Aktivität	2 (18%)
EEG – Fokale oder generalisierte Verlangsamung	6 (55%)
Antikonvulsive Medikation ⁵	10 (91%)
Akute Immuntherapie	11 (100%)
i.v.-Steroide	10 (91%)
Plasmaaustausch-Therapie	2 (18%)
Immunglobuline	2 (18%)

Langzeit-Immunsuppression	9 (82%)
Steroide p.o. ⁶	10 (91%)
Azathioprin	5 (45%)
Rituximab	2 (18%)
Cyclophosphamid	1 (9%)
Klinische Akut-Bildgebung:	
T2/FLAIR-Hyperintensitäten des Hippocampus/medialen Temporallappens ⁷	9 (82%)
Klinische Nachsorge-Bildgebung	
Hippocampus-Atrophie	9 (82%)
Hippocampus-Sklerose	9 (82%)
Hyponatriämie ⁸	8 (73%)
LGI-1-Ak während der akuten Phase ⁹	11 (100%)
LGI-1-Ak während der Nachsorge	1 (9%)
<p>Abkürzungen: Q1=erstes Quartil; Q3=drittes Quartil.</p> <p>¹ Ein Mammakarzinom; ein ösophageales Adenokarzinom.</p> <p>² Die mRS-Ergebnisse der Patienten wichen signifikant von denen der Probanden ab ($p<0,001$). (modifizierte Rankin-Skala: 0=Keine Symptome. 1=Gewisse Symptome, aber keine relevante Beeinträchtigung. 2=Leichte Beeinträchtigung, kann sich ohne Hilfe versorgen. 3=Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen. 4=Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen. 5=Schwere Behinderung, benötigt ständige pflegerische Hilfe (vgl. Tabelle 4, S. 25) (van Swieten et al. 1988).</p> <p>³ Instrumental Activities of Daily Living (IADL): jeweils ein Punkt für Telefonieren, Einkaufen, Kochen, Haushalt, Wäsche, Transportmittel, Medikamenteneinnahme und Geldhaushalt. Maximum 8 Punkte.</p> <p>⁴ 4 von 11 Patienten (36%) erlebten ein- oder beidseitige FBDS vor Beginn der akuten Phase der LE</p> <p>⁵ Einschließlich Carbamazepin, Lacosamid, Levetiracetam, Lamotrigin, Lorazepam, Valproat, Phenytoin.</p> <p>⁶ Bei neun Patienten als Langzeit-, bei einer Patientin als Akut-Therapie.</p> <p>⁷ Vorübergehende posteriore kortikale Diffusions-Läsionen beidseits bei einem Patienten und unspezifische Abweichungen bei drei Patienten (27%)</p> <p>⁸ Hyponatriämie (Natrium < 135 mmol/l), Durchschnittlicher Natrium-Wert $125,6 \pm 9,1$ mmol/l.</p> <p>⁹ Im Serum und Liquor, Bereich >1:10 bis 1:1000.</p>	

Vier von 11 Patienten (36%) erlebten ein- oder beidseitige FBDS. Weitere drei Patienten berichteten von pilomotorischen und/oder sonstigen autonomen Anfällen (zusammen 64%).

Autonome Anfälle zeigten sich in Form von Schüttelfrost oder Flush-Syndrom. Alle Patienten entwickelten eine limbische LGI-1-Ak-positive Enzephalitis. Die LE manifestierte sich mit den typischen klinischen Symptomen im Sinne von Amnesie, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, Stimmungsschwankungen, und/oder komplex-fokalen oder generalisierten Anfällen. Zusammenfassend hatten 10/11 Patienten (91%) FBDS und/oder andere Arten von Anfällen.

Bei allen Patienten (vgl. Tabelle 6) wurde eine immunsuppressive Therapie eingeleitet. Die meisten Patienten erhielten initial eine Stoßtherapie mit Steroiden i.v. (10 Patienten, drei erhielten ausschließlich Steroide, eine Patientin erhielt Steroide p.o.). Bei jeweils zwei Patienten kamen Plasmaaustausch-Therapie und Immunglobuline zum Einsatz. Eine Langzeit-Immunsuppression über mindestens ein Jahr wurde bei neun Patienten (82%) durchgeführt und teilweise über mehrere Jahre aufrechterhalten. Letztere erfolgte mit oralen Steroiden (9 Patienten), Azathioprin (5 Patienten), Rituximab (2 Patienten) oder Cyclophosphamid (1 Patient). Der klinische Residualzustand der Patienten zeigte sich mit einem verschlechterten Score bei der modifizierten Rankin-Skala (Median: 1,0 [Q1-Q3: 1,0-2,0] versus 0,0 [Q1-Q3: 0,0-0,0]; $p < 0,001$). Die instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens waren dabei jedoch nicht signifikant eingeschränkt (IADL-Median: 8,0 [Q1-Q3: 5,0-8,0] versus 8,0 [Q1-Q3: 8,0-8,0]; $p = 0,47$). Die effektive Schlafzeit ($7,91 \pm 0,26$ h versus $6,84 \pm 0,40$ h; $p = 0,89$) und die subjektive Schlafqualität (Median: 3,0 [Q1-Q3: 2,8-3,0] versus 4,0 [Q1-Q3: 3,0-4,0]; $p = 0,089$) zeigten ebenfalls keine signifikanten Abweichungen.

3.2 Vergleich zwischen Patienten und Probanden

Die Patientengruppe und die Probandengruppe unterschieden sich nicht signifikant in ihrem prämorbidem Intelligenzlevel (Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test: $22,00 \pm 3,17$ versus $28,18 \pm 2,15$; $p = 0,12$). Das Geschlechterverhältnis bei Patienten und Probanden war gleich. Das Alter ($63,4 \pm 3,8$ Jahre versus $63,9 \pm 4,1$ Jahre; $p = 0,93$), die Bildungsjahre ($11,8 \pm 1,0$ Jahre versus $13,7 \pm 0,5$ Jahre; $p = 0,12$) und der Anteil von Rechtshändern ($91 \pm 9\%$ versus $82 \pm 12\%$; $p = 0,56$) unterschieden sich nicht signifikant.

3.3 Hippocampusassoziierte Gedächtnisfunktionen

3.3.1 Verbale deklarative Gedächtnisleistung

Die Patienten mit LGI-1-Enzephalitis zeigten ausgeprägte Defizite in der verbalen deklarativen Gedächtnisleistung. Ihre Leistungen waren über alle fünf Lern-Durchgänge des RAVLT signifikant eingeschränkt (Summen-Score: $39,64 \pm 5,45$ versus $59,18 \pm 2,40$; $p=0,0056$). Auch beim Abruf nach der Störliste ($6,64 \pm 1,83$ versus $13,64 \pm 0,49$; $p=0,0033$) und insbesondere beim hippocampusabhängigen verzögerten Abruf nach 30 Minuten ($5,91 \pm 1,87$ versus $14,09 \pm 0,37$; $p=0,0013$) schnitten sie hoch signifikant schlechter ab (vgl. Abb. 2).

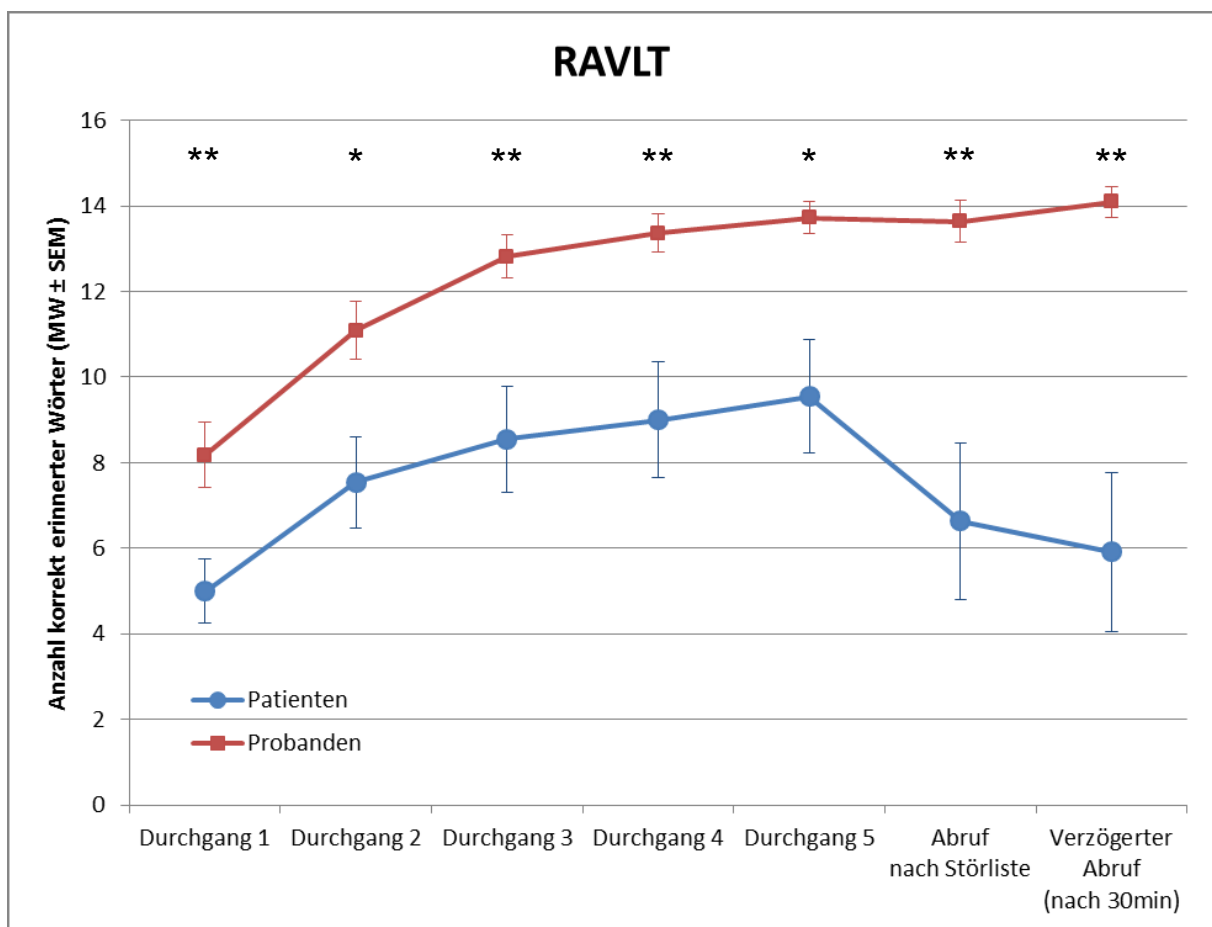


Abb. 2: Verbale deklarative Gedächtnisleistung (RAVLT)

Die verbale deklarative Gedächtnisleistung zeigte sich im Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) bei LGI-1-LE-Patienten beeinträchtigt (Mittelwerte mit Standardfehlern). Ein aus den dargestellten Durchgängen 1 bis 5 gebildeter Summen-Score ergibt eine hochsignifikante Beeinträchtigung der Patienten. Besonders beim hippocampusabhängigen verzögerten Abruf nach 30 Minuten hatten die Patienten hoch signifikante Defizite.

3.3.2 Visuokonstruktives Gedächtnis

Beim verzögerten hippocampusabhängigen Abruf der Taylor-Figur zeigten die Patienten hoch signifikante Defizite ($15,82 \pm 3,05$ versus $26,45 \pm 1,66$; $p=0,0070$). Beim Kopieren ($31,00 \pm 1,51$ versus $34,33 \pm 0,29$; $p=0,057$) und beim Sofortabruf ($19,39 \pm 3,61$ versus $27,00 \pm 1,30$; $p=0,075$) blieben die Unterschiede im nicht-signifikanten Bereich (vgl. Abb. 3).

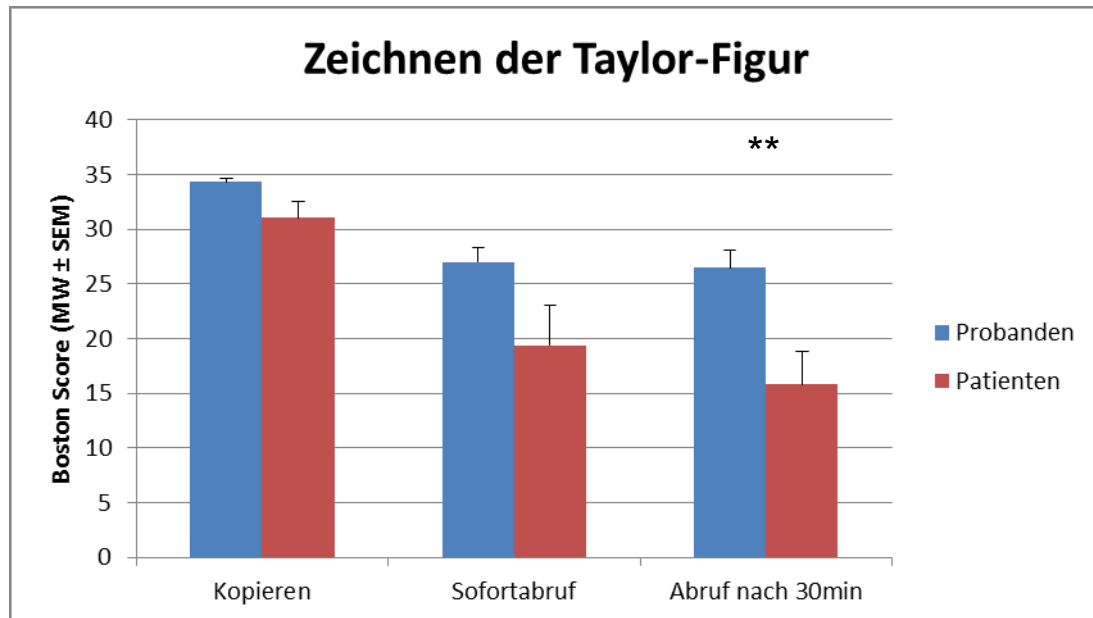


Abb. 3: Visuokonstruktive Gedächtnisfunktion (Taylor-Figur)

Defizite der hippocampalen visuokonstruktiven Gedächtnisfunktion wurden über den verzögerten Abruf der Taylor-Figur deutlich (Mittelwerte mit Standardfehlern). Die Funktion des visuellen Arbeitsgedächtnisses erscheint nicht eingeschränkt. Sie wurde beim Kopieren der Vorlage überprüft und unterschied sich nicht signifikant.

3.4 Weitere kognitive Funktionen

3.4.1 Allgemeines Screening

In der Patientengruppe deuten sich im Rahmen von erniedrigten MoCA-Scores ($23,36 \pm 1,22$ versus $28,45 \pm 0,51$; $p=0,0031$) außerdem milde Defizite in multiplen weiteren kognitiven Bereichen an.

Dabei war die Orientierung der Patienten zu Ort und Zeit nicht signifikant eingeschränkt ($5,82 \pm 0,12$ versus $6,00 \pm 0,00$; $p=0,17$). Auch beim Zeichnen einer Analog-Uhr mit vorgegebener Uhrzeit (Uhrentest) konnte keine signifikante Einschränkung gegenüber den Probanden festgestellt werden ($2,27 \pm 0,24$ versus $2,73 \pm 0,14$; $p=0,14$).

3.4.2 Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis

Weiterhin wurde die Funktion des Arbeits- und Kurzzeitgedächtnisses mit dem Zahlenmerkspannen-Test überprüft. Dabei zeigten die Patienten gegenüber den Probanden keine signifikanten Schwächen (Vorwärts-Zahlenmerkspannen-Test: $7,09 \pm 0,78$ versus $8,09 \pm 0,55$; $p=0,31$; Rückwärts-Zahlenmerkspannen-Test: $5,45 \pm 0,84$ versus $7,45 \pm 0,67$; $p=0,076$).

3.4.3 Exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit

Trail-Making-Test

Der Trail-Making-Test A, bei dem lediglich Ziffern verbunden werden müssen, wurde von den Patienten ähnlich schnell gelöst wie von den Probanden ($58,55 \pm 11,31$ s versus $33,45 \pm 2,70$ s; $p=0,54$). Erst im Trail-Making-Test B, bei dem Ziffern und Buchstaben im Wechsel verbunden werden müssen, zeigten sich bei den Patienten Schwächen ($174,0 \pm 34,25$ s versus $87,0 \pm 11,95$ s; $p=0,033$).

Wortflüssigkeit

Bei der Wortflüssigkeit zeigte die Patientengruppe sowohl in den phonemischen Kategorien (Buchstabe „k“: $13,00 \pm 2,08$ versus $21,27 \pm 2,16$; $p=0,013$ / Buchstabe „s“: $12,00 \pm 1,86$ versus $18,36 \pm 1,63$; $p=0,018$) als auch in einer semantischen Kategorie (Namen: $23,00 \pm 1,48$ versus $30,45 \pm 1,93$; $p=0,0071$) signifikante Einschränkungen. In der semantischen Kategorie Tiere blieb der Unterschied im nicht-signifikanten Bereich ($20,00 \pm 2,22$ versus $25,64 \pm 2,23$; $p=0,094$) (vgl. Abb. 4).

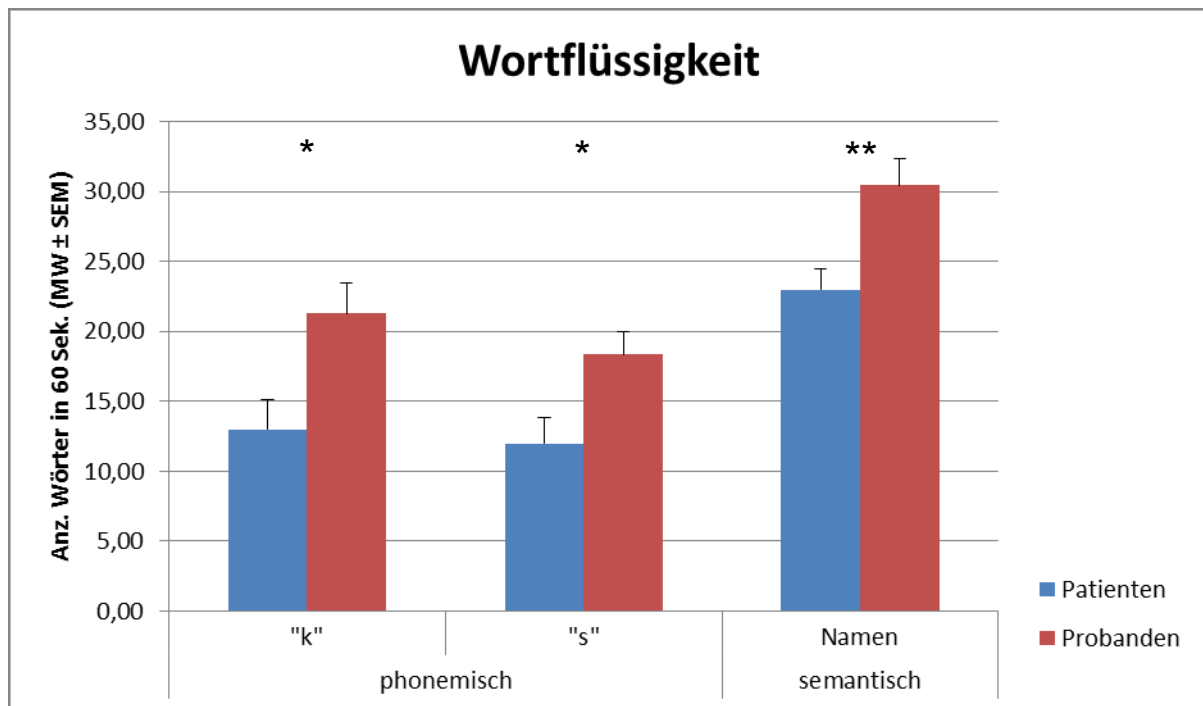


Abb. 4: Regensburger Wortflüssigkeitstest

Schwächen in der phonemischen Wortflüssigkeit weisen auf Defizite des Arbeitsgedächtnisses hin, Schwächen in den semantischen Kategorien auf Probleme mit dem assoziierten Gedächtnis (Mittelwerte mit Standardfehlern).

Händigkeit

Mittels des Edinburgh Handedness Inventory wurde die Händigkeit jedes Patienten und Probanden bestimmt. Es konnte kein signifikanter Einfluss der Händigkeit auf die kognitiven Funktionen oder auf strukturelle Korrelate festgestellt werden.

TAP-Testbatterie

Die neuropsychologischen Untersuchungen deckten bei der Patientengruppe nur wenige Defizite in exekutiven Funktionen und in der Aufmerksamkeit auf. Die Antwortzeiten im TAP-Alertness-Test wichen nicht signifikant von denen der Probanden ab (ohne Warnton: $325,0 \pm 26,7$ ms versus $273,9 \pm 17,6$ ms; $p=0,13$; mit Warnton: $317,2 \pm 27,8$ ms versus $296,7 \pm 22,1$ ms; $p=0,57$). Auch im Go/No-Go-Test lösten die Patienten wenig falsche Alarmer aus ($1,8 \pm 1,07$ versus $0,09 \pm 0,09$; $p=0,15$), versäumten selten zu reagieren ($0,70 \pm 0,42$ versus $0,00 \pm 0,00$; $p=0,13$) und hatten ähnliche Reaktionszeiten wie die Probanden ($609,1 \pm 26,5$ ms versus $586,4 \pm 21,7$ ms; $p=0,51$). Die Leistungen im Geteilte-Aufmerksamkeits-Subtest der Patienten blieben denen der Probanden ähnlich (auditiv: $713,1 \pm 104,1$ ms versus $517,3 \pm 24,1$

ms; $p=0,094$ / visuell: $1081,1 \pm 115,0$ ms versus $879,8 \pm 44,2$ ms; $p=0,13$ / kombiniert: $1.513,9 \pm 193,0$ ms versus $1.459,4 \pm 57,7$ ms; $p=0,79$). Lediglich in der Kombinationsaufgabe (auditiv-visuell) versäumten die Patienten signifikant öfter zu reagieren ($2,30 \pm 0,50$ versus $0,82 \pm 0,30$; $p=0,022$). In den Einzeldisziplinen blieben die Unterschiede nicht-signifikant (Ausgelassene – auditiv: $1,00 \pm 0,81$ versus $0,27 \pm 0,19$; $p=0,40$ / visuell: $2,55 \pm 1,05$ versus $0,82 \pm 0,23$; $p=0,14$).

3.5 Strukturelle Schäden

3.5.1 MR-Bildgebung

Das Routine-MRT im Akutstadium der Erkrankung zeigte bei neun von 11 Patienten (82%) ein- oder beidseitige hippocampale T2/FLAIR-Hyperintensitäten und vorübergehend Diffusionsminderungen des posterioren Cortex beidseits bei einem Patienten (vgl. Tabelle 6 auf S. 30 und Abb. 5 [A, B]).

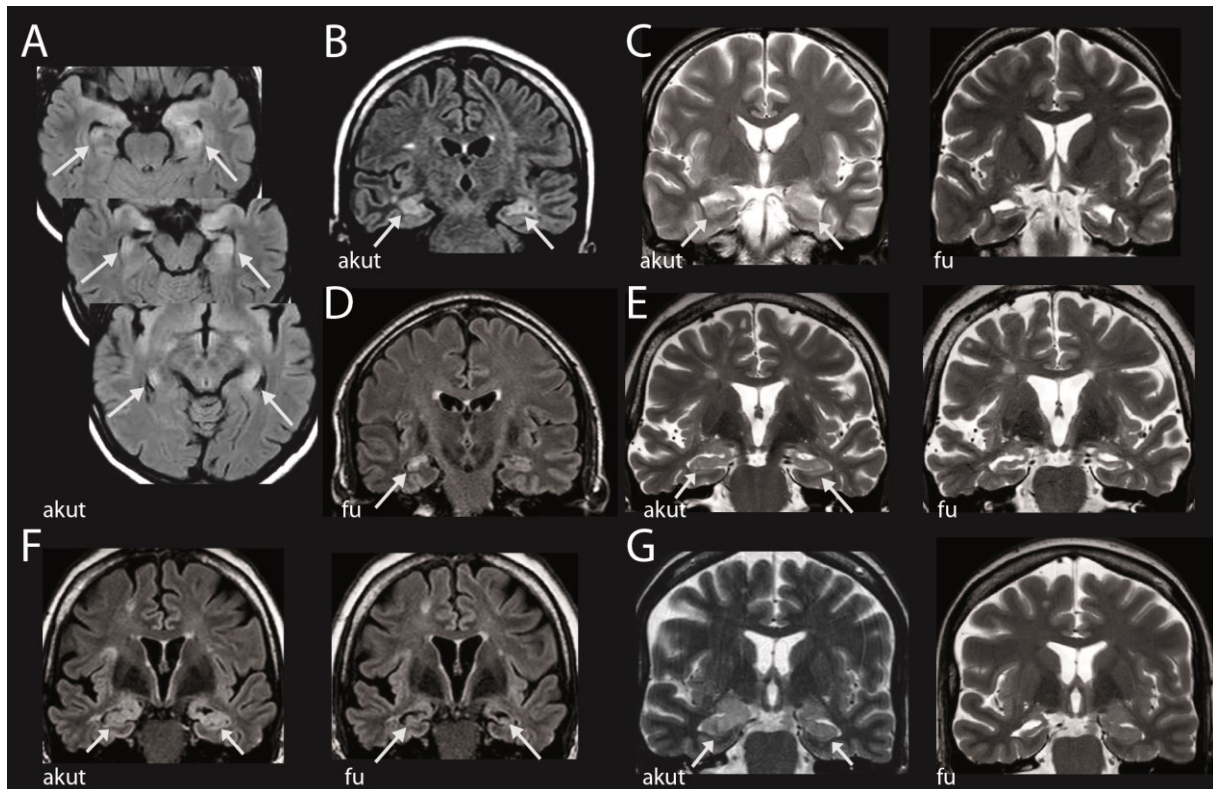


Abb. 5: Repräsentative MR-Bilder von LGI-1-LE-Patienten

Repräsentative MR-Bilder von Patienten mit LGI-1-Enzephalitis während der akuten Phase und bei der Verlaufskontrolle. Abkürzung: fu = Folgeuntersuchung = Verlaufskontrolle.

[A] Die axiale T2/FLAIR-Aufnahme zeigt Signalanhebungen in beiden Hippocampi und Amygdalae während der akuten Phase. [B] Das koronare T2/FLAIR-Bild eines anderen Patienten zeigt eine Schwellung und Signalanhebung in beiden Hippocampi. [C, E, G] T2-gewichtete Bilder zeigen hippocampale Ödeme und Vergrößerungen während der akuten Phase, die sich im Verlauf zu bilateralen [C, E] oder unilateralen [G; rechts] hippocampalen Atrophien entwickeln. [D] In der Verlaufskontrolle zeigt ein Patient die Veränderung in eine Sklerose des rechten Hippocampus mit einer Gliose und hyperintensem T2-Signal. [F] Bei diesem Patienten zeigt sich eine Schwellung und hippocampale Vergrößerung, die mit einer Beteiligung der rechten Insula sowie mit einer Transformation in eine hippocampale Atrophie einhergeht [F; rechts].

Mit freundlicher Genehmigung des JAMA Neurology Journals.

Für alle 11 Patienten konnte ein Routine-MRT im Verlauf angefertigt werden. Neun von ihnen zeigten eine Atrophie des Hippocampus (HC) (9 Patienten, 82%, vgl. Abb. 5 [C, E, G]),

die mit einer signifikanten Volumen-Minderung einher ging (vgl. Kap. 3.5.3). Bei allen ging die HC-Atrophie mit einer T2/FLAIR-Signalanhebung und einem Verlust der internen laminaren Architektur einher. Letzteres weist auf eine Ammonshorn- bzw. HC-Sklerose hin (vgl. Abb. 5 [D, F]).

3.5.2 Atrophie des medialen Temporallappens

Erhöhte MTA-Scores der Patienten verdeutlichen die HC-Atrophie ($2,18 \pm 0,23$ versus $0,18 \pm 0,12$; Median: 2,0 [Q1-Q3: 2,0-3,0] versus 0,0 [Q1-Q3: 0,0-0,0]; $p < 0,001$) (vgl. Abb. 6). Die Basalganglien blieben bei allen Patienten unauffällig. Dabei war in allen Fällen jeweils der linke und rechte Hippocampus ähnlich stark betroffen, so dass sich im Rahmen der MTA-Beurteilung für alle Patienten gleiche Scores für die linke und rechte Seite ergaben.

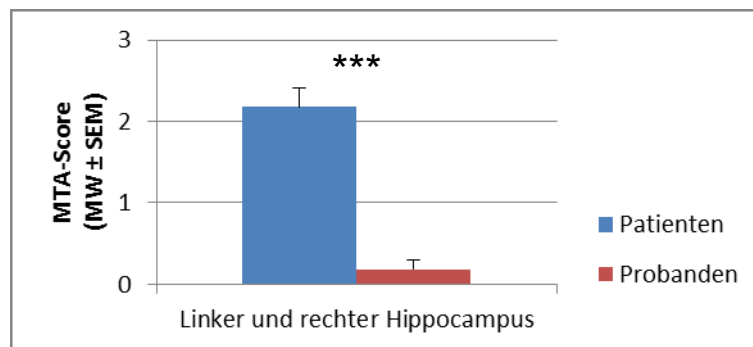


Abb. 6: Atrophie der medialen Temporallappen

Abkürzungen: MTA – Mediale Temporallappenatrophie. Die Patienten erhielten hohe MTA-Scores, die für atrophische Schädigungen der Hippocampi stehen (Mittelwerte mit Standardfehlern).

3.5.3 Volumetrie des Hippocampus

Eine multivariate Kovarianzanalyse der linken und rechten Hippocampus-Volumina offenbarte im Patienten-Kollektiv signifikant verminderte Volumina beider HC-Seiten (links: $2.688,5 \pm 174,8 \text{ mm}^3$ versus $3.160,4 \pm 104,3 \text{ mm}^3$; $F(1,22)=5,15$; $p=0,035$ / rechts: $2.775,0 \pm 133,5 \text{ mm}^3$ versus $3.270,3 \pm 119,8 \text{ mm}^3$; $F(1,22)=7,43$; $p=0,013$) (vgl. Abb. 7).

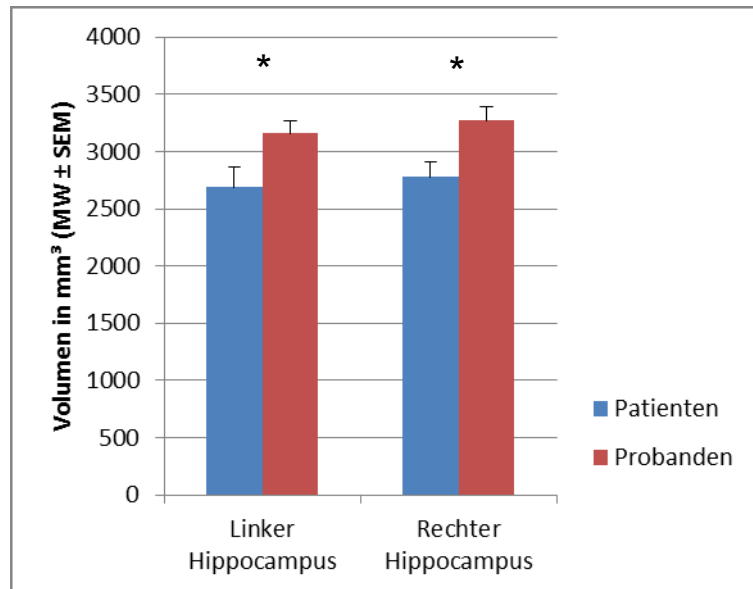


Abb. 7: Volumina der Hippocampi

Die Hippocampi zeigten sich bei Patienten mit LGI-1-LE auf beiden Seiten im Volumen vermindert (Mittelwerte mit Standardfehlern).

3.6 Korrelation zwischen Gedächtnisdefizit und Hippocampus-Volumen

Die gewonnenen Daten zeigen, dass verminderte HC-Volumina der Patienten mit schwächeren verbalen Gedächtnisleistungen im Rahmen des RAVLT einhergehen. Bei den Patienten ergibt sich eine signifikante partielle Korrelation von niedrigen Werten beim Abruf der gelernten Wortliste A mit niedrigen HC-Volumina ($r_{\text{partiell}}=0,82$; $n=11$; $p=0,0037$). Bei den Probanden stellt sich die partielle Korrelation hingegen als nicht-signifikant dar ($r_{\text{partiell}}=0,46$; Kontrollvar.=Alter; $n=11$; $p=0,18$). Für die Patienten und Probanden als Gesamtgruppe ergibt sich eine hoch-signifikante partielle Korrelation ($r_{\text{partiell}}=0,67$; Kontrollvar.=Alter; $n=22$; $p<0,001$). Bei der partiellen Korrelation wird durch Einsetzen des Alters als Kontrollvariable der Einfluss des Alters herausgefiltert (vgl. Abb. 8).

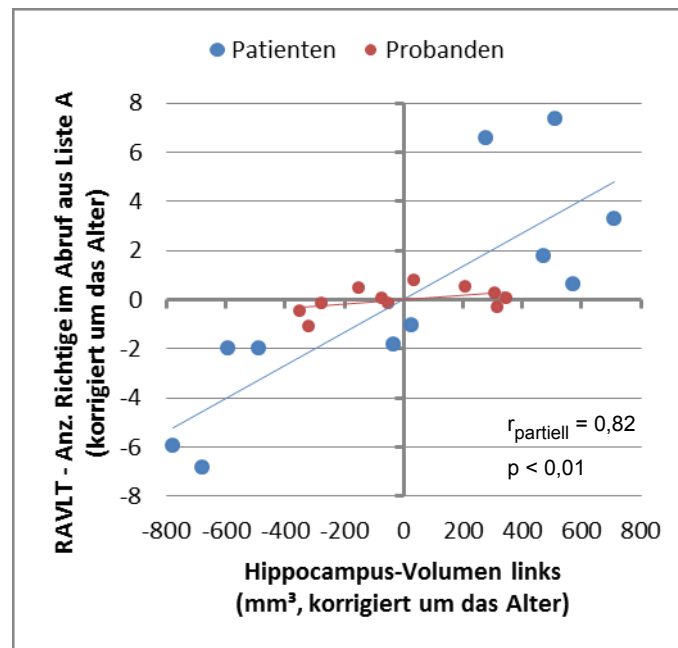


Abb. 8: Hippocampus-Volumina und verbale Gedächtnisleistungen

Niedrige Hippocampus-Volumina gehen mit niedrigen Wiedererkennungsraten zuvor gelernter Wörter einher. Für Patienten wird in blau eine deutlich signifikante partielle Korrelation sichtbar ($r_{\text{partiell}}=0,82$; Kontrollvariable=Alter; $n=11$; $p=0,0037$), Probanden nicht-signifikant in rot ($r_{\text{partiell}}=0,46$; $n=11$; Kontrollvariable: Alter; $p=0,18$). Durch Einsetzen des Alters als Kontrollvariable wurde hierbei im Rahmen der partiellen Korrelation der Einfluss des Alters herausgefiltert.

Signifikante partielle Korrelationen von Volumina des linken HC mit dem RAVLT bestehen außerdem für den dritten Durchgang ($r_{\text{partiell}}=0,64$; Kontrollvar.=Alter; $n=11$; $p=0,044$), für den Abruf nach 30 Minuten ($r_{\text{partiell}}=0,66$; Kontrollvar.=Alter; $n=11$; $p=0,037$) und für falsche Alarme bei der Wiedererkennung ($r_{\text{partiell}}=-0,70$; Kontrollvar.=Alter; $n=11$; $p=0,025$). Bei den Probanden sind keine entsprechenden Korrelationen nachzuweisen.

Des Weiteren weisen die Patienten signifikant höhere mRS-Scores bei niedrigen HC-Volumina auf ($r_{\text{partiell}}=-0,79$; Kontrollvar.=Alter; $n=11$; $p=0,0069$). (vgl. Abb. 9).

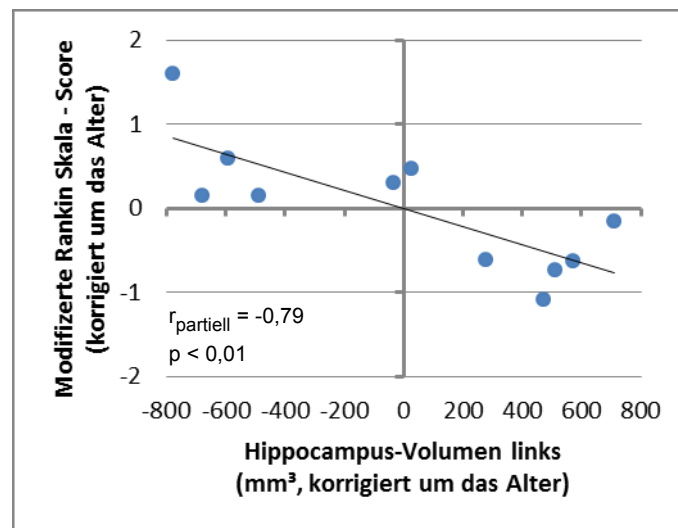


Abb. 9: Hippocampus-Volumina und neurologische Defizite

Niedrige Hippocampus-Volumina der Patienten gehen mit hohen Scores in der modifizierten Rankin-Skala einher. Es ergibt sich eine signifikante partielle Korrelation, wenn das Alter als Kontrollvariable eingesetzt wird ($r_{\text{partiell}}=-0,79$; $n=11$; $p=0,0069$).

Rechte HC-Volumina der Patienten weisen eine signifikante partielle Korrelation mit dem IADL-Score auf ($r_{\text{partiell}}=0,76$; Kontrollvar.=Alter; $n=11$; $p=0,010$). Im auditiven Teil des Geteilte-Aufmerksamkeits-Tests reagierten Patienten mit kleineren Hippocampi zudem signifikant langsamer ($r_{\text{partiell}}=-0,66$; Kontrollvar.=Alter; $n=11$; $p=0,037$). Die restlichen Tests ergeben keine signifikanten partiellen Korrelationen mit den HC-Volumina.

Schwache mRS-Ergebnisse zeigen wiederum signifikante Korrelationen mit Schwächen im RAVLT, und zwar beim dritten Durchgang ($\rho=-0,66$; $n=11$; $p=0,027$), beim Abruf nach 30 Minuten ($\rho=-0,67$; $n=11$; $p=0,025$) und beim Wiedererkennen ($\rho=-0,83$; $n=11$; $p=0,0017$) (vgl. Abb. 10). Weiterhin korrelieren die mRS-Scores mit schwachen Werten bei der Rückwärts-Zahlenmerkspanne ($\rho=-0,61$; $n=11$; $p=0,044$), langsameren Reaktionszeiten beim Alertness-Test mit Störton ($\rho=0,81$; $n=11$; $p=0,0024$) und beim auditiven Geteilte-Aufmerksamkeits-Test ($\rho=0,64$; $n=11$; $p=0,034$). Niedrige IADL-Scores korrelieren ebenfalls mit langsamen Reaktionszeiten im auditiven Geteilte-Aufmerksamkeits-Test ($\rho=-0,77$; $n=11$; $p=0,0051$). Hohe MTA-Scores korrelieren deutlich mit niedrigen HC-Volumina (Links: $\rho=-0,59$; $n=22$; $p=0,0037$ / Rechts: $\rho=0,64$; $n=22$; $p=0,0013$).

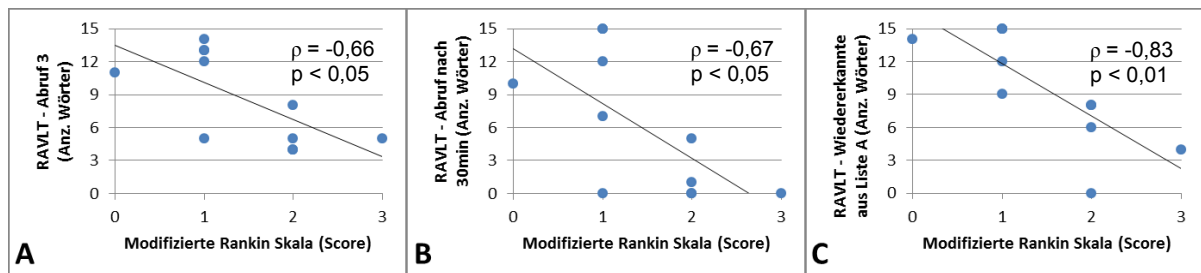


Abb. 10: Neurologische Defizite und verbale Gedächtnisleistungen

Höhere Scores in der modifizierten Rankin-Skala korrelieren negativ mit schwächeren Ergebnissen im RAVLT. [A] Dritter Durchgang ($\rho = -0,66$; $n = 11$; $p = 0,027$), [B] Abruf nach 30 Minuten ($\rho = -0,67$; $n = 11$; $p = 0,025$) und [C] Wiedererkennen ($\rho = -0,83$; $n = 11$; $p = 0,0017$).

3.7 Immuntherapie und kognitive Schäden

Bei der immunsuppressiven Therapie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Gedächtnisdefiziten und der Latenz vom Krankheitsbeginn bis zum Beginn der Immuntherapie. Diese Latenz korreliert mit schlechteren räumlich-visuellen Gedächtnisleistungen beim Taylor-Figur-Sofortabruf ($r = -0,85$; $n = 9$; $p = 0,0037$). Auch die Fehlerquote im kombiniert-visuellen Geteilte-Aufmerksamkeits-Test war bei Patienten mit längerer Behandlungslatenz erhöht ($r = 0,71$; $n = 10$; $p = 0,021$) (vgl. Abb. 11). Im Gegensatz dazu korrelierten Antikörper-Titer nicht signifikant mit der Gedächtnisleistung oder mit hippocampalen Struktur-Parametern.

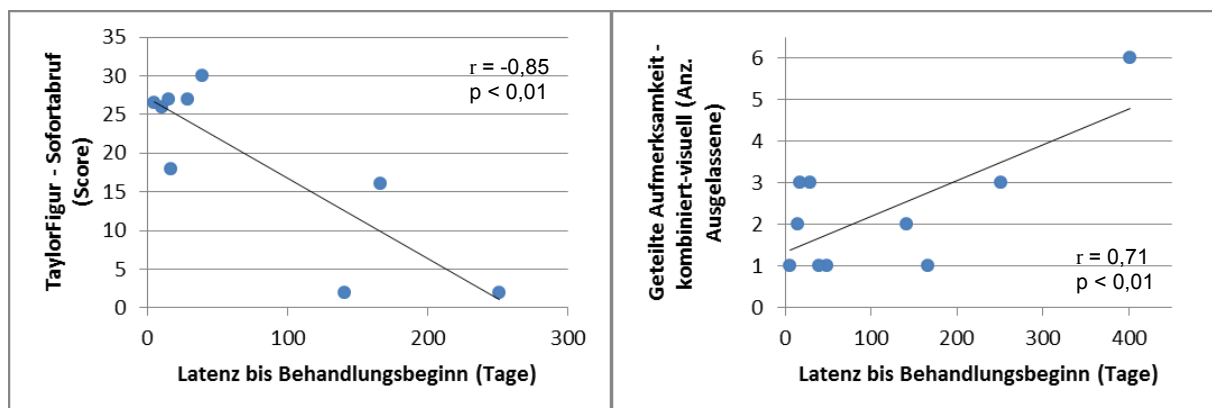


Abb. 11: Korrelationen bei verzögertem Therapie-Beginn

Eine höhere Latenz bis zum Behandlungsbeginn ist mit niedrigen Ergebnissen beim Sofortabruf der Taylorfigur (links: $r = -0,85$; $n = 9$; $p = 0,0037$) und mit erhöhten Fehlerquoten beim kombiniert-visuellen Geteilte-Aufmerksamkeitstest (rechts: $r = 0,71$; $n = 10$; $p = 0,021$) assoziiert.

4 Diskussion

4.1 Funktionelle Residualzustände

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir, von welchen kognitiven Einbußen die Patienten mit LGI-1-positiver limbischer Enzephalitis langfristig betroffen sind und bei welchen Gedächtnisqualitäten Einschränkungen bestehen. Als morphologisches Korrelat ist dabei der Hippocampus in den Fokus gerückt. Es wurden 11 Patienten im postakuten Stadium der LGI-1-LE untersucht. Zum Vergleich wurden 11 gesunde freiwillige Probanden untersucht, die im Alter, Geschlecht und in den Bildungsjahren zu den jeweiligen Patienten passten. In unserer Patientenkohorte waren seit Krankheitsbeginn im Median 32,5 Monate vergangen, mindestens aber 9,5 Monate. Zur Erfassung der funktionellen Residualzustände durchliefen alle Patienten und Probanden dieser Studie eine umfangreiche neuropsychologische Testreihe und ein Scoring mittels modifizierter Rankin Skala (mRS) und der IADL-Skala (Instrumental Activities of Daily Living).

Bekannt ist, dass der Hippocampus eine Anfälligkeit gegenüber metabolischen und zytotoxischen Insulten besitzt. Auch in der Pathogenese der limbischen Enzephalitis gilt er als ein Hauptangriffsort der Entzündung (Finke et al. 2013, Bartsch et al. 2015, Bartsch und Wulff 2015, Finke et al. 2015, Heine et al. 2015). In unserer Studie kamen dazu passend bei 91% der LGI-1-LE-Patienten deutliche und langanhaltende Gedächtnisstörungen vor. Vor allem zeigten sich in unserer Kohorte Langzeitdefizite beim verbalen und beim räumlich-visuellen Gedächtnis. Die Defizite waren besonders deutlich in den verzögerten Abrufen nach 30 Minuten. Dies sind die Gedächtnisqualitäten, die am ehesten der Hippocampus-Funktion zuzuordnen sind (vgl. Axmacher und Fell 2010, Bartsch et al. 2015). Die verbalen Defizite korrelieren mit der Schwere der Erkrankung in Form von höheren Scores auf der modifizierten Rankin Scala.

Dass Antikörper gegen LGI-1-Proteine eine Autoimmun-Enzephalitis verursachen, die den Hippocampus betrifft, haben Irani et al. und Lai et al. bereits herausgestellt (Irani et al. 2010, Lai et al. 2010). Passend dazu haben wir mit unserer Studie nun erstmals eine umfangreiche neuropsychologische Testreihe durchgeführt, um diese Hypothese auch für Residualzustände zu überprüfen. Die Patienten unserer Kohorte zeigten hochsignifikante kognitive Einschränkungen bei den hippocampusassoziierten verzögerten Abrufen der verbalen und

visuokonstruktiven Tests. Auch beim verbalen Arbeitsgedächtnis, bei dem der Hippocampus involviert ist (Axmacher und Fell 2010), zeigten sich Defizite. Wir konnten zeigen, dass die Patienten dazu passend in weiteren komplexeren Tests Einschränkungen aufwiesen. Dies betrifft den TMT-B sowie die Wortflüssigkeit. Die Aufmerksamkeitsfunktion war hingegen fast gar nicht beeinträchtigt. Der simple TMT-A sowie der Alertness- oder Go/NoGo-Test blieben ohne signifikante Einschränkungen. Dies rückt in Zusammenschau den Hippocampus als primär geschädigtes Areal ebenfalls in den Fokus.

Herranz-Pérez konnte zeigen, dass LGI-1 hauptsächlich in den Pyramiden- und Körnerzellschichten der Subregionen CA3 und Gyrus dentatus des Hippocampus exprimiert werden (2010). Die CA3-Region enthält große Pyramidenzellen, die Signale über die Axone von Körnerzellen, sogenannten Moosfasern, aus dem Gyrus dentatus sowie über den Tractus perforans aus der Schicht II des Cortex entorhinalis erhalten (Jabes et al. 2011, Lavenex 2012). Ihre umfangreichen internen Verbindungen bilden ein assoziatives Netzwerk und spielen eine zentrale Rolle für das räumliche und das episodische Gedächtnis. Rekurrente Verbindungen sind in diesem Zusammenhang u.a. mit der Enkodierung räumlicher Informationen für das Kurzzeitgedächtnis aber auch mit der Komplettierung und Separation beim Abruf gespeicherter Erinnerungsmuster assoziiert (Cherubini und Miles 2015). Sie betreffen sowohl Prozesse des Arbeits- als auch des Langzeitgedächtnisses (Deuker et al. 2014). Dabei scheint sich der Einfluss der CA3-Region stärker auf die Gedächtnis-Enkodierung als auf den Wissensabruf zu fokussieren (Zeineh et al. 2003, Suthana et al. 2011). Außerdem soll sie bei der Komplettierung und der Separation von Mustern mitwirken (Bakker et al. 2008, Bonnici et al. 2013). Mit diesen Ergebnissen einhergehend haben auch Yassa et al. bereits leichte mnestic Defizite mit einer gestörten Funktion und einer Atrophie der CA3-Region in Verbindung gebracht. Diese bezogen sich auf Defizite des episodischen Gedächtnisses sowie der Muster-Separation und konnten in eine Alzheimer-Krankheit übergehen (2010). Beim Wiedererkennungs-Test im Rahmen des RAVLT waren unsere Patienten aufgefordert, bekannte Zielwörter von ähnlichen Lock- und Störwörtern zu unterscheiden. Sie erkannten im Vergleich zu den Probanden weniger Wörter korrekt wieder und klassifizierten mehr Lock- und Störwörter als Zielwörter (falsche Alarme). Dies weist auf Defizite beim Erstellen und Abrufen von nicht überlappenden Merkmalen im Gedächtnis hin. Im einfachen Alertness-Test zeigten sich keine signifikanten Defizite. Im komplexeren Geteilte-Aufmerksamkeitstest hingegen konnten Defizite nachgewiesen werden. Dieser Test setzt das selektive Wiedererkennen eines Reizes und die Hemmung von Reaktionen auf die

irrelevanten Reize voraus. Folglich liegt die Vermutung nahe, dass eine eingeschränkte synaptische Plastizität in den LGI-1-assoziierten Neuronen zu Separations- und Komplettierungsstörungen führen könnte. Dies könnte zu den Gedächtnisstörungen beitragen, die regelmäßig bei LGI-1-LE-Patienten beobachtet werden. Diese Studie zeigt dazu passend, dass Patienten nach einer akuten LGI-1-positiven limbischen Enzephalitis vor allem verbale und visuokonstruktive Einschränkungen als hippocampusabhängigen Residualzustand behalten. Einschränkungen der hippocampal vermittelten Musterwiedererkennung sollten in Folgestudien noch weiter untersucht werden.

4.2 Strukturelle Residualzustände

Durch eine systematische MR-Bildgebung im postakuten Stadium und eine systematische Auswertung der Bilddaten lässt sich auf die strukturellen Langzeitschäden schließen. Neun unserer 11 Patienten (82%) zeigten im MRT ein- oder beidseitige Hippocampus-Sklerosen mit Atrophien als Residuen. Die Hippocampus-Volumetrie bestätigte die Atrophien als signifikante Volumenminderungen. Bei allen betroffenen Patienten ging die HC-Atrophie mit einer T2/FLAIR-Signalanhebung und einem Verlust der internen laminaren Architektur einher.

Passend zu den Gedächtnisdefiziten zeigten sich bei den meisten Patienten unserer Kohorte in den Routine-MRT-Bildern der akuten Phase und/oder während unserer Verlaufskontrollen ein- oder beidseitig Signalanhebungen des Hippocampus. Die Akutbildgebung blieb jedoch bei zwei Patienten (18%) unauffällig oder unspezifisch. Einer dieser beiden Patienten hatte allerdings im Verlauf HC-Hyperintensitäten mit einer Atrophie entwickelt, was für eine HC-Sklerose spricht. Somit ist anzunehmen, dass zwar in der Akutphase eine Entzündung vorhanden war, diese jedoch vom MRT nicht detektiert werden konnte (vgl. Bien et al. 2007, Kotsenas et al. 2014). Zuletzt analysierten Kotsenas et al. Bilder von 42 VGKC-Ak-positiven Patienten retrospektiv. Im Verlauf entwickelte sich bei 48,5% der Kohorte eine Hippocampus-Sklerose (Kotsenas et al. 2014). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass lediglich 57% der VGKC-Ak-positiven Seren auch an LGI-1 binden, erscheint dieses Ergebnis passend zu unseren Resultaten (vgl. Irani et al. 2010). Im Gegensatz dazu normalisierte sich bei einer Patientin ein in der Akutphase auffälliges MRT im Verlauf, obwohl sie unter anhaltenden Gedächtnisstörungen litt. Diese Patientin gehört allerdings zu den wenigen, bei denen ein Tumor gefunden wurde. Außerdem hatte sie mit 9,5 Monaten die

kürzeste Latenz seit Krankheitsbeginn, so dass sich ein bildmorphologisches Korrelat in Form einer HC-Sklerose noch im weiteren Verlauf entwickelt haben könnte. Ein weiterer Patient, bei dem ein Tumor gefunden wurde, hatte nach auffälligem Akutbefund im Verlauf lediglich eine moderate HC-Sklerose. Möglicherweise unterscheidet sich der Verlauf der LGI-1-LE bei den wenigen Patienten mit Tumor von denen ohne Tumor, was weiter untersucht werden sollte. Aber auch mehrere andere Patienten entwickelten bei auffälliger Akutbildgebung im Verlauf lediglich moderate HC-Sklerosen.

Die mittels MTA-Score bereits visuell identifizierten Hippocampus-Atrophien wurden mit Hilfe der Hippocampus-Volumetrie genauer quantifiziert. Die Volumetrie bestätigte die Atrophien der linken und rechten Hippocampi und ergänzt vorherige Fallbeobachtungen. So berichteten Irani et al. von verkleinerten Hippocampus-Volumen bei acht LGI-1-LE Patienten (2013). Wagner et al. fanden bei 15 VGKC-Patienten, von denen drei LGI-1-Ak aufwiesen, HC-Verkleinerungen (2015). In Ergänzung zu Beobachtungen aus vorangegangenen Einzelfällen können wir mit unserer Studie nun systematisch bestätigen, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nach einer LGI-1-Enzephalitis Hippocampus-Sklerosen mit signifikanten Volumenminderungen der Hippocampi als Residualzustände verbleiben.

4.3 Zusammenhang der funktionellen und der strukturellen Schäden

Über die Volumetrie der Hippocampi und über die visuelle Bewertung der medialen Temporallappenatrophie konnten wir die HC-Atrophie systematisch quantifizieren und auf Korrelationen überprüfen. Dadurch wurde deutlich, dass sich die Hippocampi der Patienten im Verlauf signifikant verkleinert haben und atrophiert sind. Patienten, die stärker betroffen waren, präsentierten sich mit besonders deutlichen Hippocampus-Schädigungen und entsprechend schlechteren Gedächtnisleistungen.

Niedrige Volumen des linken Hippocampus korrelieren in unserer Kohorte mit Defiziten im verbalen Gedächtnis (Abruf nach dem dritten Durchgang, Abruf nach 30 Minuten, Wiedererkennung und falsche Alarme) sowie mit hohen Scores auf der modifizierten Rankin-Skala, welche neurologische Defizite anzeigt. Niedrige Volumen des rechten Hippocampus korrelieren hingegen mit langsameren Reaktionszeiten im auditiven Geteilte-Aufmerksamkeits-Test und mit Einschränkungen bei den instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL). Somit können wir den Zusammenhang zwischen funktionellen und

strukturellen Schäden des Hippocampus statistisch signifikant belegen. Die Volumenminderungen können als Indikator für die Schwere der Krankheit betrachtet werden.

4.4 Der Hippocampus im Fokus: zelluläre Signalwege bei LGI-1-Enzephalitis

Die LGI-(Leucine-rich glioma inactivated)-Proteinfamilie wurde ursprünglich innerhalb einer Zellreihe eines Glioms entdeckt. Man ging davon aus, dass ein genetischer Aktivitätsverlust der Zellen einen Malignitätsfaktor für Gliazell-Tumoren darstellt (Kegel et al. 2013). Eine LGI-1-Genmutation wurde später auch im Rahmen der autosomal-dominanten lateralen Temporallappenepilepsie, auch autosomal-dominante fokale Epilepsie mit akustischen Merkmalen (ADPEAF) genannt, entdeckt (Ho et al. 2012). LGI-1-Proteine interagieren mit der ADAM-Proteinfamilie, die wiederum eine Rolle in der Regulation von zellulären Signalkaskaden und der synaptischen Übertragung unter dem Einfluss von AMPA-Rezeptoren spielt (Fukata et al. 2010). Lovero et al. unterstrichen kürzlich, dass LGI-1-Proteine in parakriner Funktion prä- und postsynaptisch ausgeschüttet werden und als Komplex zusammen mit ADAM22-Proteinen die synaptische Organisation modulieren (Nicoll et al. 2006, Sagane et al. 2008, 2015). So reguliert LGI-1 die synaptische Erregung im Hippocampus und induziert dort eine Zunahme der synaptischen AMPA/NMDA-Dichte (Fukata et al. 2006). LGI-1 steigert die glutamaterge (NMDA) Rezeptor-Dichte im Hippocampus (Zhou et al. 2009, Lovero et al. 2015) und bindet außerdem indirekt an spannungsaktivierte Kaliumkanäle (VGKC), die ihrerseits ebenfalls die synaptische Transmission modulieren (Schulte et al. 2006). Mangelt es an LGI-1-Proteinen im HC-Komplex, hat dies Übertragungsstörungen an den Synapsen und Epilepsie zur Folge (Fukata et al. 2010). Yu et al. zeigten, dass LGI-1-null-mutante Mäuse myoklonische Krämpfe und eine neuronale Übererregbarkeit in der CA1-Region entwickeln (2010). Interessanterweise wird das LGI-1-Genprodukt bei Mäusen hauptsächlich in der Körnerzellschicht des Gyrus dentatus und in der Körner- und Pyramidenzellschicht der CA3-Subregion des Hippocampus exprimiert. Dies sind die Regionen, auf deren Dendriten die Axone vom entorhinalen Cortex als Tractus perforans projizieren (Kalachikov et al. 2002, Senechal et al. 2005, Schulte et al. 2006, Herranz-Pérez et al. 2010, Bartsch und Wulff 2015).

LGI-1-Antikörper verstärken bei Patienten die Erregbarkeit hippocampaler Synapsen zwischen Moosfasern und CA3-Pyramidenzellen und induzieren epilepsietypische Aktivitäten im Hippocampus (Lalic et al. 2011). Wahrscheinlich liegt dem eine Verminderung

hemmender AMPA-Rezeptoren und eine Erhöhung glutamaterger Erregungen zugrunde (Yu et al. 2010). Neuropathologische Post-mortem-Studien brachten aktivierte Mikroglia und Lymphozyten-Infiltrate zu Tage. Diese Beobachtung legt einen über CD8⁺-T-Zellen vermittelten Immunprozess, der auf hippocampale Neurone gerichtet ist, nahe (Schultze-Amberger et al. 2012). Für die Krankheit modellhafte Tierversuche zeigten ergänzend einen Verlust von hippocampalen Neuronen sowie erhebliche Ablagerungen von IgG und Komplement-Faktoren (Klang et al. 2014). Zelloberflächen-Antikörper gegen LGI-1 haben also eine neuroinflammatorische Antwort zur Folge und führen zu einer eingeschränkten Übertragung exzitatorischer Signale im Hippocampus. Damit verbunden sind Einschränkungen in der synaptischen Plastizität, in der neuronalen Erregbarkeit und in der Expressierung glutamaterger Rezeptoren. Dies führt zu einer eingeschränkten Hippocampus-Funktion und zu neuronalen Sklerosen (Bartsch und Wulff 2015). Damit wird die Assoziation zwischen autoimmun vermittelten neuroinflammatorischen Veränderungen, die zu neuronalen Übertragungsdefiziten im Hippocampus führen, und kognitiven Defiziten bei der LGI-1-LE verständlich.

Wie bereits weiter oben aufgezeigt, fokussieren sich die bildmorphologischen Residualzustände auf den Hippocampus. Die kognitiven Langzeitdefizite passen zu Ausfällen hippocampusassoziierter Funktionen. Besonders prägnant stellen sich dabei bestimmte Korrelationen mit Volumenminderungen der Hippocampi dar. So korrelieren die Volumenminderungen einerseits mit Defiziten hippocampusassoziierter verbaler Gedächtnisfunktionen und andererseits mit Defiziten in den Aktivitäten des alltäglichen Lebens. Mit der vorliegenden Studie lässt sich also die Hypothese, dass bei der LGI-1-LE primär der Hippocampus von Residuen betroffen ist, bestätigen.

4.5 Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf die Residualzustände

Im Rahmen dieser Studie wurden die Verläufe der Krankheit im Akutstadium retrospektiv erfasst und auf Zusammenhänge mit den gewonnenen funktionellen und strukturellen Daten zu Residualzuständen überprüft. Bemerkenswerterweise korreliert die Zeit von Symptombeginn bis Behandlungsbeginn negativ mit den visuokonstruktiven Gedächtnisleistungen, d.h. wer erst später behandelt wurde, leidet unter stärkeren Defiziten.

Alle Patienten unserer Kohorte erhielten im akuten Stadium der Erkrankung eine Immuntherapie in Form von Steroiden (10 x i.v., 1 x p.o.). In zwei Fällen kam außerdem eine

Plasmaaustausch-Therapie zum Einsatz und zwei Patienten erhielten Immunglobuline intravenös. Bei neun von 11 Patienten (82%) schloss sich eine immunsupprimierende Langzeittherapie über mindestens ein Jahr an. Diese Patienten erhielten Steroide per os, die oft mit Azathioprin ergänzt bzw. dadurch ersetzt wurden. Als weitere Langzeit-Immunsuppressiva kamen u.a. Rituximab und Cyclophosphamid zum Einsatz. Jüngste Studien gaben bereits Hinweise darauf, dass die meisten Patienten grundsätzlich gut auf immunsuppressive Therapien ansprechen (Irani et al. 2013, Shin et al. 2013, Toledano et al. 2014, Irani et al. 2014b). Auch unsere Patienten sprachen gut darauf an. Dabei wurde die immunsuppressive Therapie von allen Patienten dieser Studie gut toleriert, obgleich Immuntherapien mitunter ernste Nebenwirkungen auslösen können. Dies geht auch aus früheren Erfahrungsberichten hervor (Shin et al. 2013, Irani et al. 2014b). Abgesehen von der Behandlung litten die Patienten jedoch an substantiellen persistierenden Defiziten des verbalen und räumlich-visuellen Gedächtnisses. Ältere retrospektive Studien bezeichneten diese Defizite bereits als typisch für die limbische Enzephalitis (vgl. Irani et al. 2010, Malter et al. 2014). Bemerkenswert ist, dass auch schon Spontanremissionen ohne Therapie beobachtet wurden (Szots et al. 2014). In unserer Kohorte war diese nicht der Fall.

Auch anhand der erhöhten mRS-Scores konnten wir zeigen, dass Patienten trotz immunsuppressiver Therapie, speziell nach einer LGI-1-LE, regelmäßig neurologische Defizite behalten. Im Widerspruch zu unseren Ergebnissen, berichten Shin et al., dass Patienten, die sowohl Steroide als auch Immunglobuline i.v. bekamen, ein besseres klinisches Endergebnis erzielten (2013). Dies konnten wir zumindest anhand der mRS-Scores nicht reproduzieren. Bei Shin et al. fand allerdings keine systematische neuropsychologische Testung statt und die mRS-Scores wurden nicht durchgängig von den Autoren selbst erhoben. Weiterhin wurden die Verlaufskontroll-mRS-Scores deutlich früher erhoben (bei 9 von 13 Patienten nach maximal sechs Monaten). Andererseits erhielten in unserer Kohorte lediglich zwei Patienten von 11 (18%) Immunglobuline intravenös. Die Erforschung einer möglichen Prognoseverbesserung speziell durch die Gabe von Immunglobulinen i.v. sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Als charakteristisch für die LGI-1-Enzephalitis geltende FBDS oder pilomotorische Störungen entwickelten nur ein Teil unserer Patienten. Damit bleiben die häufigsten und augenscheinlichsten Symptome der LGI-1-LE am ehesten mnestiche Störungen und epileptische Anfälle. Wichtig ist also, dass Antikörpertests niedrigschwellig zum Einsatz

kommen sollten, um eine frühe Diagnose und Therapie zu gewährleisten (vgl. Shin et al. 2013, Irani et al. 2014a).

4.6 Symptome im Akutstadium

Die Patienten mit LGI-1-LE präsentierten sich im Akutstadium mit typischen klinischen Symptomen. Die limbische Enzephalitis zeigte sich mit Amnesie, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen und komplex-fokalen oder generalisierten Anfällen. Die meisten Patienten hatten eine begleitende Hyponatriämie. Sie hatten typische hippocampale MR-Signal-Veränderungen und litten teilweise an FBDS (Irani et al. 2010, Lai et al. 2010, Klein et al. 2013, Shin et al. 2013, Malter et al. 2014). FBDS, die bei 36% unserer Patienten auftraten, wurden bereits als klinisches Erkennungszeichen in der Prodromalphase identifiziert. Sie sprachen gut auf immunsuppressive Therapien an. Ob es sich bei den FBDS allerdings um ein epileptisches Phänomen oder eine vorübergehende striatale Bewegungsstörung handelt, wird aktuell diskutiert (Andrade et al. 2011, Irani et al. 2011, Striano et al. 2011, Boesebeck et al. 2013, Irani et al. 2013). Unsere Ergebnisse ergänzen die Beobachtung, dass bei FBDS eine frühe Diagnostik und Einleitung einer Immuntherapie die nachfolgende Entwicklung von kognitiven Defiziten mindern kann (Flanagan et al. 2010, Quek et al. 2012, Irani et al. 2013). Interessanterweise hatten 27% der Patienten in unserer Kohorte pilomotorische oder andere autonome Anfälle, wie Schüttelfrost oder Flush-Syndrom (vgl. Blume et al. 2001, Fisher et al. 2016). Die gewonnenen Daten legen nahe, dass pilomotorische und autonome Anfälle frühe Zeichen einer limbischen Enzephalitis sein können und passen zu entsprechenden vorangegangenen Berichten (Wieser et al. 2005, Rocamora et al. 2014). Dennoch werden diese Anfälle in den frühen Stadien der Krankheit oft übersehen, da sie eher diskret auftreten. Auch an dieser Stelle sind ein hohes klinisches Bewusstsein und eine niedrige Schwelle für Antikörper-Testungen erforderlich, um eine frühe Diagnose und Therapie zu gewährleisten (Shin et al. 2013, Irani et al. 2014a). Dies sollte selbst dann gelten, wenn ein normales Routine-MRT unauffällig erscheint. Auch bei der NMDAR-Enzephalitis wurde parallel dazu beobachtet, dass kognitiv einschränkende Residualzustände signifikant mit der Therapieverzögerung korrelieren (Finke et al. 2012).

Bei zwei Patienten wurden Tumoren gefunden. Eine Patientin war von einem Mamma-Karzinom beidseits betroffen und ein Patient von einem Ösophagus-Adeno-Karzinom. Dies entspricht einer Tumorquote von 18% und passt zu vorangegangenen Beobachtungen von Lai

et al. (2010). Dort hatten sechs von 51 Patienten fünf Tumorarten. Auch die Beobachtungen von Shin et al. (2013), bei denen ein Patient von 14 betroffen war, passen dazu. Dennoch wurde in mehreren Studien keine Assoziation mit Tumoren festgestellt (Irani et al. 2010, Irani et al. 2011, Irani et al. 2013). Nach aktuellem Stand gilt die LGI-1-Enzephalitis grundsätzlich als nicht-neoplastische LE (Bien et al. 2007, Irani et al. 2011, Bartsch und Wulff 2015). Der Zusammenhang zwischen der LGI-1-LE und diesem breiten Spektrum an malignen Tumoren sollte dennoch sorgfältig weiter erforscht werden.

4.7 Zwei-Center-Studie

Nach Beginn dieser Studie erfolgte eine Erweiterung der Kohorte im Sinne einer Zwei-Center-Studie in Zusammenarbeit mit einer Forschungsgruppe um Prof. Dr. Carsten Finke an der neurologischen Klinik der Charité Berlin. Dadurch wurde die Patientenzahl um weitere 16 Studienteilnehmer erhöht. So konnten weitere Korrelationen abgeleitet und Signifikanzen präzisiert werden (Finke et al. 2017). In Teilen der Studiengruppen von Prof. Dr. Bartsch und Prof. Dr. Finke wurde die Volumetrie des Hippocampus auf seine Subregionen ausgedehnt und floss ebenfalls in die Zwei-Center-Studie ein. Zusätzlich wurde die MRT um weitere Sequenzen erweitert, wie Diffusions-Tensor-Bildgebung, mittleres Diffusionsvermögen und andere.

Hierbei zeigte sich, dass beim RAVLT ein vermindertes Volumen der linken CA2/3-Subregionen des HC mit Defiziten des verbalen Gedächtnisses beim Abruf nach der Störliste, beim Abruf nach 30 Minuten und bei der Wiedererkennung verknüpft war. Niedrige Volumen des Gyrus dentatus und der C4-Subregion korrelierten zudem mit einer erhöhten Quote von falschen Alarmen im Rahmen der Wiedererkennung (Finke et al. 2017). Eine Voxel-basierte Morphometrie brachte keine abweichenden Volumen der Patienten gegenüber den Probanden in der grauen Substanz des Gehirns hervor. Die Diffusions-Tensor-Bildgebung zeigte keine Besonderheiten in der Mikrostruktur der weißen Substanz. Diese Ergebnisse unterstreichen die in dieser Arbeit bereits dargelegten Zusammenhänge weiter und bestätigen vor allem den Hippocampus als primär geschädigtes Areal.

Außerdem bestätigte sich im Rahmen der Zwei-Center-Studie eine Mitbeteiligung des visuokonstruktiven Arbeitsgedächtnisses, dessen Funktion teilweise auch mit dem HC assoziiert wird. In Bezug auf die Latenz zwischen Krankheitsbeginn und Start einer Immuntherapie konnten in der größeren Kohorte weitere Korrelationen, insbesondere mit

Defiziten im verbalen und räumlich-visuellen Gedächtnis, deutlich gemacht werden. Und zwar korrelierte die Latenz mit schlechteren Werten im RAVLT beim Abruf nach der Störliste und bei den falschen Alarmen. Beim Sofortabruf und beim verzögerten Abruf der Taylor-/Rey-Osterrieth-Figuren kam es ebenso zu Korrelationen (Finke et al. 2017). Mit diesen Ergebnissen wird der Einfluss des schnellen Therapiebeginns noch einmal unterstrichen und die Wichtigkeit der schnellen Diagnostik weiter verdeutlicht.

4.8 Limitationen

Diese Studie ist insbesondere durch die Seltenheit der Krankheit limitiert. Die statistische Teststärke (sogenannte „Power“) ist u.a. abhängig von der Anzahl der Patienten und Probanden („n-abhängig“). Eine Erweiterung der Kohorte kann die statistische Teststärke erhöhen und weitere Korrelationen für Detailfragestellungen hervor bringen. Insbesondere die Auswirkungen unterschiedlicher Therapieregime könnten so weiter erforscht werden. Weitere Limitierungen bestehen aufgrund des klinisch-untersuchenden Designs der Studie. Einige Tests wurden aufgrund von individuellen und Patienten-abhängigen Gegebenheiten, wie Behinderungen, nicht von allen Patienten durchgeführt. Wünschenswert wäre weiterhin eine genauere bildmorphologische Analyse der hippocampalen Subregionen. Unter Berücksichtigung der mikrostrukturellen Erkenntnisse liegt es nahe, dass sich die Hippocampus-Atrophie auf bestimmte Subregionen fokussiert. Durch Volumetrie der Subregionen könnte sich zudem die Teststärke erhöhen, wenn die Abweichungen zu den Probanden durch den spezifischeren Vergleich größer werden. Die morphologischen Korrelate ließen sich genauer spezifizieren.

4.9 Ausblick

In Anbetracht der niedrigen Inzidenz der LGI-1-Enzephalitis wurde im Rahmen dieser Studie mit 11 Patienten bereits ein relativ großes Patientenkollektiv systematisch untersucht. Bisherige Untersuchungen von Kohorten dieser Größe beschränkten sich auf die nachträgliche Auswertung von Einzelfällen (vgl. Irani et al. 2011). In einer ersten prospektiven Studie mit neun LGI-1-positiven Patienten betrachteten Irani et al. bei ihren Untersuchungen in den Jahren 2010 und 2011 die antikonvulsiven und immunsuppressiven Therapien und ihre Auswirkungen auf das Sistieren von FBDS und von LGI-1-Antikörpern. Sie zeigten systematisch, dass Immunsuppression ein entscheidender Faktor für den

Therapieerfolg auch in Bezug auf kognitive Residualzustände ist. Bei acht Patienten wurden T1-gewichtete MRTs durchgeführt und das Gehirnvolumen ermittelt (Irani et al. 2013). Shin et al. präsentierten 2013 eine Auswertung über 14 LGI-1-LE-Patienten mit Fokus auf Symptome, Immuntherapie und Therapieerfolg, welcher mit der modifizierten Rankin-Skala beurteilt wurde. Außerdem wurden FDG-PET- und MRT-Bildinformationen ausgewertet und gezeigt, dass Patienten ohne medial-temporalen Hypermetabolismus im FDG-PET eine bessere Genesung erfuhren (Shin et al. 2013). In der Zwischenzeit präsentierten außerdem Malter et al. zu 9 LGI-1-LE-Patienten den klinischen Verlauf und die Therapie mit visueller Beurteilung der Bildgebung und einer Testung des verbalen und visuellen Gedächtnisses (Malter et al. 2014).

Mit unserer klinischen Studie wurde erstmals eine umfangreiche und systematische neuropsychologische Testreihe zusammen mit einer erneuten Bildgebung auf eine Kohorte von 11 LGI-1-LE-Patienten angelegt, um deren Residualzustand zu erfassen. 91% unserer Patienten haben mindestens leichte kognitive Defizite behalten. Wir konnten systematisch darlegen, dass u.a. neben verbalem und räumlich-visuellem Gedächtnis zumindest diskret auch exekutive Funktionen und die Aufmerksamkeit betroffen sind. Zusammen mit dem Berliner Patientenkollektiv wurden diese Erkenntnisse gefestigt und außerdem gezeigt, dass auch das Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis nach abgelaufener LGI-1-LE leichte Defizite aufweist. Diese Defizite bedeuten für die Patienten eine konkrete Einschränkung der Lebensqualität. Wir konnten zeigen, dass eine frühe immunsuppressive Behandlung schwere Residualzustände verhindert. Die Erkenntnisse machen somit bewusst, dass die Behandlung der LGI-1-Enzephalitis weiter optimiert werden sollte. Dafür ist ein tieferes Verständnis der Krankheit eine Voraussetzung. Dazu zählen auch die hier untersuchten Residualsymptome, die in Zukunft weiter erforscht werden sollten. Ferner sollten Aspekte der Bildgebung aber auch der Histopathologie weiter erforscht werden. Schließlich sollten sich Therapie-Regime-vergleichende Studien zur Optimierung der immunsuppressiven Therapie anschließen.

5 Zusammenfassung

Mit dem Ziel, die kognitiven Residualzustände und deren bildmorphologische Korrelate der LGI-1-Antikörper-assoziierten limbischen Enzephalitis systematisch zu charakterisieren, wurde eine Kohorte von 11 Patienten prospektiv untersucht. Es sollte überprüft werden, inwiefern die Patienten nach erlittener Erkrankung Gedächtnisstörungen zurück behalten und ob sich der Hippocampus als Zielstruktur der Schädigung bestätigt. Die relativ gezielte Schädigung der Hippocampi ist eine Besonderheit der LGI-1-LE, da die LGI-1-Antigene im ZNS vorwiegend hier zu finden sind. Die Patienten durchliefen im Rahmen einer Verlaufskontrolle eine umfangreiche neuropsychologische Testung sowie eine MRT-Bildgebung. Zum Vergleich wurden dieselben neuropsychologischen Tests und die gleiche MRT-Bildgebung bei 11 gesunden Probanden durchgeführt, welche im Alter, im Bildungsgrad und im Geschlecht den jeweiligen Patienten gleich waren.

In den Untersuchungen zeigten die Patienten im Vergleich zu den Probanden deutliche mnestiche Störungen. Besonders betroffen waren hippocampusassoziierte Funktionen, wie das verbale deklarative und das visuokonstruktive Gedächtnis beim verzögerten Abruf. Als morphologisches Korrelat zu den neuropsychologischen Defiziten wiesen die meisten Patienten in der MRT-Bildgebung eine Hippocampus-Sklerose in Form einer Hippocampus-Atrophie mit Signalanhebung auf. Verkleinerte Hippocampus-Volumina korrelierten mit verbalen Gedächtnisdefiziten und mit neurologischen Einschränkungen sowie mit einer verminderten Aufmerksamkeit. Die Latenz von den ersten Symptomen bis zum Behandlungsbeginn korrelierte zudem mit Schwächen des räumlich-visuellen Gedächtnisses.

Diese Ergebnisse spiegeln die strukturellen Veränderungen auf zellulärer Ebene wieder und bestätigen, dass der Hippocampus langfristige Schädigungen behält. Seine Volumenminderungen können als Indikator für die Schwere der Krankheit hinzugezogen werden. Für die Patienten hat das mnestiche Störungen mit Einschränkungen im Alltag und Behinderung zur Folge. Deshalb ist ein schneller und aggressiver Therapiebeginn wichtig. In zukünftigen Studien sollten die morphologischen Korrelate durch Volumetrie der Hippocampus-Subregionen weiter spezifiziert und auch der Erfolg unterschiedlicher Therapie-Regime weiter ausgewertet werden.

6 Literaturverzeichnis

- Andrade, D. M., Tai, P., Dalmau, J. & Wennberg, R. 2011. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology*, 76, 1355-1357.
- Antretter, E., Dunkel, D. & Haring, C. 2013. The assessment of cognitive abilities in psychiatric patients: are widely used psychological tests still up-to-date? *Psychiatr Prax*, 40, 123.
- Arimura, K., Watanabe, O., Kitajima, I., Suehara, M., Minato, S., Sonoda, Y., Higuchi, I., Takenaga, S., Maruyama, I. & Osame, M. 1997. Antibodies to potassium channels of PC12 in serum of Isaacs' syndrome: Western blot and immunohistochemical studies. *Muscle Nerve*, 20, 299-305.
- Aschenbrenner, A., Tucha, O., Lange K. 2000. *RWT - Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung*, Göttingen, Hogrefe Verlag.
- Axmacher, N. & Fell, J. 2010. Gedächtnisprozesse im medialen Temporallappen: Jenseits des Langzeitgedächtnisses. *Klinische Neuropsychologie*, 41, 152-161.
- Bakker, A., Kirwan, C. B., Miller, M. & Stark, C. E. 2008. Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science*, 319, 1640-1642.
- Barber, P. A., Anderson, N. E. & Vincent, A. 2000. Morvan's syndrome associated with voltage-gated K⁺ channel antibodies. *Neurology*, 54, 771-772.
- Bartsch, T., Alfke, K., Stinge, R., Rohr, A., Freitag-Wolf, S., Jansen, O. & Deuschl, G. 2006. Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain*, 129, 2874-2884.
- Bartsch, T., Dohring, J., Reuter, S., Finke, C., Rohr, A., Brauer, H., Deuschl, G. & Jansen, O. 2015. Selective neuronal vulnerability of human hippocampal CA1 neurons: lesion evolution, temporal course, and pattern of hippocampal damage in diffusion-weighted MR imaging. *J Cereb Blood Flow Metab*, 35, 1836-1845.
- Bartsch, T. & Wulff, P. 2015. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience*, 309, 1-16.
- Bien, C., Rüegg, S., E., S. & Stuzenegger, M. 2012a. Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose. In : Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Hrsg. Kommission der DGN: Diener HC, Weimar C et. al), 5. Auflage Thieme, Stuttgart und New York: 476-487.
- Bien, C., Rüegg, S., E., S. & Stuzenegger, M. 2012b. Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose. URL: <http://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/2396-11-32-2012-immunvermittelte-erkrankungen-der-grauen-zns-substanz-sowie-neurosarkoidose>: (Stand: 29.03.2016).
- Bien, C. G., Urbach, H., Schramm, J., Soeder, B. M., Becker, A. J., Voltz, R., Vincent, A. & Elger, C. E. 2007. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 69, 1236-1244.
- Blaha, L. & Pater, W. 1979. Zur Stabilität und Wiederholbarkeit (Reliabilität) des Intelligenz-Kurztestes MWT-B bei Langzeithospitalisierten. *Nervenarzt*, 50, 196-198.

- Blume, W. T., Luders, H. O., Mizrahi, E., Tassinari, C., Van Emde Boas, W. & Engel, J., Jr. 2001. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 42, 1212-1218.
- Boake, C. 2000. Edouard Claparede and the auditory verbal learning test. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22, 286-292.
- Boesebeck, F., Schwarz, O., Dohmen, B., Graef, U., Vestring, T., Kramme, C. & Bien, C. G. 2013. Faciobrachial dystonic seizures arise from cortico-subcortical abnormal brain areas. *J Neurol*, 260, 1684-1686.
- Bonnici, H. M., Chadwick, M. J. & Maguire, E. A. 2013. Representations of recent and remote autobiographical memories in hippocampal subfields. *Hippocampus*, 23, 849-854.
- Bryan, J. & Luszcz, M. A. 2000. Measurement of executive function: considerations for detecting adult age differences. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22, 40-55.
- Buckley, C., Oger, J., Clover, L., Tuzun, E., Carpenter, K., Jackson, M. & Vincent, A. 2001. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*, 50, 73-78.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R. & Kupfer, D. J. 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28, 193-213.
- Cahn-Weiner, D. A., Malloy, P. F., Boyle, P. A., Marran, M. & Salloway, S. 2000. Prediction of functional status from neuropsychological tests in community-dwelling elderly individuals. *Clin Neuropsychol*, 14, 187-195.
- Calabrese, P. & Markowitsch, H. 2003. Gedächtnis und Gehirn - Neurobiologische Korrelate von Gedächtnisstörungen. *Fortschritte der Neurologie*, 71, 211-219.
- Cherubini, E. & Miles, R. 2015. The CA3 region of the hippocampus: how is it? What is it for? How does it do it? *Front Cell Neurosci*, 9, 19.
- Cocchini, G., Logie, R. H., Della Sala, S., Macpherson, S. E. & Baddeley, A. D. 2002. Concurrent performance of two memory tasks: evidence for domain-specific working memory systems. *Mem Cognit*, 30, 1086-1095.
- Coen, R. F., Cahill, R. & Lawlor, B. A. 2011. Things to watch out for when using the Montreal cognitive assessment (MoCA). *Int J Geriatr Psychiatry*, 26, 107-108.
- Crawford, J. R., Parker, D. M., Allan, K. M., Jack, A. M. & Morrison, F. M. 1991. The Short NART: cross-validation, relationship to IQ and some practical considerations. *Br J Clin Psychol*, 30 (Pt 3), 223-229.
- Crawford, J. R., Stewart, L. E., Garthwaite, P. H., Parker, D. M. & Besson, J. A. 1988. The relationship between demographic variables and NART performance in normal subjects. *Br J Clin Psychol*, 27 (Pt 2), 181-182.
- Crowe, S. F. 1998. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol*, 54, 585-591.

- Deuker, L., Doeller, C. F., Fell, J. & Axmacher, N. 2014. Human neuroimaging studies on the hippocampal CA3 region - integrating evidence for pattern separation and completion. *Front Cell Neurosci*, 8, 64.
- Döhring, J., Schmuck, A. & Bartsch, T. 2014. Stress-related factors in the emergence of transient global amnesia with hippocampal lesions. *Front Behav Neurosci*, 8, 287.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J. & Scheltens, P. 2007. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6, 734-746.
- Finke, C., Kopp, U. A., Pajkert, A., Behrens, J. R., Leypoldt, F., Wuerfel, J. T., Ploner, C. J., Pruss, H. & Paul, F. 2015. Structural hippocampal damage following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Biol Psychiatry*.
- Finke, C., Kopp, U. A., Pruss, H., Dalmau, J., Wandinger, K. P. & Ploner, C. J. 2012. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83, 195-198.
- Finke, C., Kopp, U. A., Scheel, M., Pech, L. M., Soemmer, C., Schlichting, J., Leypoldt, F., Brandt, A. U., Wuerfel, J., Probst, C., Ploner, C. J., Pruss, H. & Paul, F. 2013. Functional and structural brain changes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*, 74, 284-296.
- Finke, C., Pruss, H., Heine, J., Reuter, S., Kopp, U. A., Wegner, F., Then Bergh, F., Koch, S., Jansen, O., Munte, T., Deuschl, G., Ruprecht, K., Stocker, W., Wandinger, K. P., Paul, F. & Bartsch, T. 2017. Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA Neurol*, 74, 50-59.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., Van Der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B. & Dale, A. M. 2002. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33, 341-355.
- Fischl, B., Salat, D. H., Van Der Kouwe, A. J., Makris, N., Segonne, F., Quinn, B. T. & Dale, A. M. 2004. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, 69-84.
- Fisher, R. S., Cross, H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Perez, E. R., Scheffer, I. E. & Zuberi, S. M. 2016. *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy* [Online]. International League against epilepsy. Available: <http://www.ilae.org/Visitors/Centre/documents/ClassificationSeizureILAE-2016.pdf> [Accessed Januar 2017].
- Flanagan, E. P., Mckeon, A., Lennon, V. A., Boeve, B. F., Trenerry, M. R., Tan, K. M., Drubach, D. A., Josephs, K. A., Britton, J. W., Mandrekar, J. N., Lowe, V., Parisi, J. E. & Pittock, S. J. 2010. Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response. *Mayo Clin Proc*, 85, 881-897.

- Fukata, Y., Adesnik, H., Iwanaga, T., Bredt, D. S., Nicoll, R. A. & Fukata, M. 2006. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science*, 313, 1792-1795.
- Fukata, Y., Lovero, K. L., Iwanaga, T., Watanabe, A., Yokoi, N., Tabuchi, K., Shigemoto, R., Nicoll, R. A. & Fukata, M. 2010. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 3799-3804.
- Granerod, J., Ambrose, H. E., Davies, N. W., Clewley, J. P., Walsh, A. L., Morgan, D., Cunningham, R., Zuckerman, M., Mutton, K. J., Solomon, T., Ward, K. N., Lunn, M. P., Irani, S. R., Vincent, A., Brown, D. W., Crowcroft, N. S. & Group, U. K. H. P. a. a. O. E. S. 2010a. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*, 10, 835-844.
- Granerod, J., Tam, C. C., Crowcroft, N. S., Davies, N. W., Borchert, M. & Thomas, S. L. 2010b. Challenge of the unknown. A systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations. *Neurology*, 75, 924-932.
- Graus, F., Saiz, A., Lai, M., Bruna, J., Lopez, F., Sabater, L., Blanco, Y., Rey, M. J., Ribalta, T. & Dalmau, J. 2008. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations. *Neurology*, 71, 930-936.
- Guadalupe, T., Willems, R. M., Zwiers, M. P., Arias Vasquez, A., Hoogman, M., Hagoort, P., Fernandez, G., Buitelaar, J., Franke, B., Fisher, S. E. & Francks, C. 2014. Differences in cerebral cortical anatomy of left- and right-handers. *Front Psychol*, 5, 261.
- Harper, L., Fumagalli, G. G., Barkhof, F., Scheltens, P., O'Brien, J. T., Bouwman, F., Burton, E. J., Rohrer, J. D., Fox, N. C., Ridgway, G. R. & Schott, J. M. 2016. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain*, 139, 1211-1225.
- Hawkins, M. A., Gathright, E. C., Gunstad, J., Dolansky, M. A., Redle, J. D., Josephson, R., Moore, S. M. & Hughes, J. W. 2014. The MoCA and MMSE as screeners for cognitive impairment in a heart failure population: a study with comprehensive neuropsychological testing. *Heart Lung*, 43, 462-468.
- Heine, J., Pruss, H., Bartsch, T., Ploner, C. J., Paul, F. & Finke, C. 2015. Imaging of autoimmune encephalitis--Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience*, 309, 68-83.
- Henry, J. D., Crawford, J. R. & Phillips, L. H. 2004. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42, 1212-1222.
- Herranz-Pérez, V., Olucha-Bordonau, F. E., Morante-Redolat, J. M. & Perez-Tur, J. 2010. Regional distribution of the leucine-rich glioma inactivated (LGI) gene family transcripts in the adult mouse brain. *Brain Res*, 1307, 177-194.
- Herve, P. Y., Crivello, F., Perchey, G., Mazoyer, B. & Tzourio-Mazoyer, N. 2006. Handedness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males. *Neuroimage*, 29, 1066-1079.
- Ho, Y. Y., Ionita-Laza, I. & Ottman, R. 2012. Domain-dependent clustering and genotype-phenotype analysis of LGI1 mutations in ADPEAF. *Neurology*, 78, 563-568.

- Irani, S. R., Alexander, S., Waters, P., Kleopa, K. A., Pettingill, P., Zuliani, L., Peles, E., Buckley, C., Lang, B. & Vincent, A. 2010. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*, 133, 2734-2748.
- Irani, S. R., Gelfand, J. M., Al-Diwani, A. & Vincent, A. 2014a. Cell-surface central nervous system autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms. *Ann Neurol*, 76, 168-184.
- Irani, S. R., Gelfand, J. M., Bettcher, B. M., Singhal, N. S. & Geschwind, M. D. 2014b. Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy. *JAMA Neurol*, 71, 896-900.
- Irani, S. R., Michell, A. W., Lang, B., Pettingill, P., Waters, P., Johnson, M. R., Schott, J. M., Armstrong, R. J., A, S. Z., Bleasel, A., Somerville, E. R., Smith, S. M. & Vincent, A. 2011. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*, 69, 892-900.
- Irani, S. R., Stagg, C. J., Schott, J. M., Rosenthal, C. R., Schneider, S. A., Pettingill, P., Pettingill, R., Waters, P., Thomas, A., Voets, N. L., Cardoso, M. J., Cash, D. M., Manning, E. N., Lang, B., Smith, S. J., Vincent, A. & Johnson, M. R. 2013. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain*, 136, 3151-3162.
- Jabes, A., Lavenex, P. B., Amaral, D. G. & Lavenex, P. 2011. Postnatal development of the hippocampal formation: a stereological study in macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 519, 1051-1070.
- Jacobson, S. C., Blanchard, M., Connolly, C. C., Cannon, M. & Garavan, H. 2011. An fMRI investigation of a novel analogue to the Trail-Making Test. *Brain Cogn*, 77, 60-70.
- Jäger, T., Szabo, K., Griebe, M., Bazner, H., Moller, J. & Hennerici, M. G. 2009. Selective disruption of hippocampus-mediated recognition memory processes after episodes of transient global amnesia. *Neuropsychologia*, 47, 70-76.
- Jarius, S., Hoffmann, L., Clover, L., Vincent, A. & Voltz, R. 2008. CSF findings in patients with voltage gated potassium channel antibody associated limbic encephalitis. *J Neurol Sci*, 268, 74-77.
- Kalachikov, S., Evgrafov, O., Ross, B., Winawer, M., Barker-Cummings, C., Martinelli Boneschi, F., Choi, C., Morozov, P., Das, K., Teplitskaya, E., Yu, A., Cayanis, E., Penchaszadeh, G., Kottmann, A. H., Pedley, T. A., Hauser, W. A., Ottman, R. & Gilliam, T. C. 2002. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet*, 30, 335-341.
- Kegel, L., Aunin, E., Meijer, D. & Bermingham, J. R. 2013. LGI proteins in the nervous system. *ASN Neuro*, 5, 167-181.
- Khosravi Fard, E., J, L. K., Akbarzadeh Bagheban, A. & R, W. K. 2016. Comparison of the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and Digit Test among Typically Achieving and Gifted Students. *Iran J Child Neurol*, 10, 26-37.
- Klang, A., Schmidt, P., Kneissl, S., Bago, Z., Vincent, A., Lang, B., Moloney, T., Bien, C. G., Halasz, P., Bauer, J. & Pakozdy, A. 2014. IgG and complement deposition and

- neuronal loss in cats and humans with epilepsy and voltage-gated potassium channel complex antibodies. *J Neuropathol Exp Neurol*, 73, 403-413.
- Klein, C. J., Lennon, V. A., Aston, P. A., Mckeon, A., O'toole, O., Quek, A. & Pittock, S. J. 2013. Insights from LGI1 and CASPR2 potassium channel complex autoantibody subtyping. *JAMA Neurol*, 70, 229-234.
- Knecht, S., Drager, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Floel, A., Ringelstein, E. B. & Henningsen, H. 2000. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*, 123 Pt 12, 2512-2518.
- Kotsenas, A. L., Watson, R. E., Pittock, S. J., Britton, J. W., Hoye, S. L., Quek, A. M., Shin, C. & Klein, C. J. 2014. MRI findings in autoimmune voltage-gated potassium channel complex encephalitis with seizures: one potential etiology for mesial temporal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35, 84-89.
- Lai, M., Huijbers, M. G., Lancaster, E., Graus, F., Bataller, L., Balice-Gordon, R., Cowell, J. K. & Dalmau, J. 2010. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*, 9, 776-785.
- Lalic, T., Pettingill, P., Vincent, A. & Capogna, M. 2011. Human limbic encephalitis serum enhances hippocampal mossy fiber-CA3 pyramidal cell synaptic transmission. *Epilepsia*, 52, 121-131.
- Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E. & Dalmau, J. 2011. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*, 77, 179-189.
- Lavenex, P. 2012. Functional anatomy, development, and pathology of the hippocampus. In: Bartsch, T. (ed.) *The Clinical Neurobiology of the Hippocampus*. 1 ed. Oxford: Oxford University Press.
- Lawton, M. P. & Brody, E. M. 1969. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9, 179-186.
- Leypoldt, F. 2013. Autoimmune encephalitis. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 81, 523-537.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D. & Tranel, D. 2012. *Neuropsychological assessment*, New York, Oxford University Press.
- Lovero, K. L., Fukata, Y., Granger, A. J., Fukata, M. & Nicoll, R. A. 2015. The LGI1-ADAM22 protein complex directs synapse maturation through regulation of PSD-95 function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112, E4129-E4137.
- Lucas-Ramadan, T., Baxi, S. & Velamoor, R. 2008. Acute limbic encephalitis: diagnostic and management implications. *Aust N Z J Psychiatry*, 42, 166-169.
- Malter, M. P., Frisch, C., Schoene-Bake, J. C., Helmstaedter, C., Wandinger, K. P., Stoecker, W., Urbach, H., Surges, R., Elger, C. E., Vincent, A. V. & Bien, C. G. 2014. Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. *J Neurol*, 261, 1695-1705.
- Mitrushina, M., Boone, K., Razani, J. & D'elia, L. 2005. *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*, New York, Oxford University Press.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L. & Chertkow, H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53, 695-699.

- Newsom-Davis, J. & Mills, K. R. 1993. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain*, 116 (Pt 2), 453-469.
- Nicholls, M. E., Chapman, H. L., Loetscher, T. & Grimshaw, G. M. 2010. The relationship between hand preference, hand performance, and general cognitive ability. *J Int Neuropsychol Soc*, 16, 585-592.
- Nicoll, R. A., Tomita, S. & Brecht, D. S. 2006. Auxiliary subunits assist AMPA-type glutamate receptors. *Science*, 311, 1253-1256.
- Oldfield, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Paulig, M. 2011. Klinische Hirnanatomie neuropsychologischer Syndrome. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 79, 475-487.
- Propper, R. E., Christman, S. D. & Phaneuf, K. A. 2005. A mixed-handed advantage in episodic memory: a possible role of interhemispheric interaction. *Mem Cognit*, 33, 751-757.
- Quek, A. M., Britton, J. W., Mckeon, A., So, E., Lennon, V. A., Shin, C., Klein, C., Watson, R. E., Jr., Kotsenas, A. L., Lagerlund, T. D., Cascino, G. D., Worrell, G. A., Wirrell, E. C., Nickels, K. C., Aksamit, A. J., Noe, K. H. & Pittock, S. J. 2012. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol*, 69, 582-593.
- Rankin, J. 1957. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*, 2, 200-215.
- Reitan, R. M. & Wolfson, D. 1985. *Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation*, Tucson, Arizona, Neuropsychology Press.
- Rocamora, R., Becerra, J. L., Fossas, P., Gomez, M., Vivanco-Hidalgo, R. M., Mauri, J. A. & Molins, A. 2014. Pilomotor seizures: an autonomic semiology of limbic encephalitis? *Seizure*, 23, 670-673.
- Rodriguez-Aranda, C., Waterloo, K., Johnsen, S. H., Eldevik, P., Sparr, S., Wikran, G. C., Herder, M. & Vangberg, T. R. 2016. Neuroanatomical correlates of verbal fluency in early Alzheimer's disease and normal aging. *Brain Lang*, 155-156, 24-35.
- Rosenfeld, M. R. & Dalmau, J. 2011. Anti-NMDA-receptor encephalitis and other synaptic autoimmune disorders. *Curr Treat Options Neurol*, 13, 324-332.
- Sagane, K., Ishihama, Y. & Sugimoto, H. 2008. LGI1 and LGI4 bind to ADAM22, ADAM23 and ADAM11. *Int J Biol Sci*, 4, 387-396.
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., Kuiper, M., Steinling, M., Wolters, E. C. & Valk, J. 1992. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 967-972.
- Scherwath, A., Poppelreuter, M., Weis, J., Schulz-Kindermann, F., Koch, U. & Mehnert, A. 2008. Psychometric evaluation of a neuropsychological test battery measuring cognitive dysfunction in cancer patients--recommendations for a screening tool. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 76, 583-593.

- Schulte, U., Thumfart, J. O., Klocker, N., Sailer, C. A., Bildl, W., Biniossek, M., Dehn, D., Deller, T., Eble, S., Abbass, K., Wangler, T., Knaus, H. G. & Fakler, B. 2006. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron*, 49, 697-706.
- Schultze-Amberger, J., Pehl, D. & Stenzel, W. 2012. LGI-1-positive limbic encephalitis: a clinicopathological study. *J Neurol*, 259, 2478-2480.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. & Wesker, K. 2009. *Prometheus Lernatlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie.*, Stuttgart, Thieme.
- Senechal, K. R., Thaller, C. & Noebels, J. L. 2005. ADPEAF mutations reduce levels of secreted LGI1, a putative tumor suppressor protein linked to epilepsy. *Hum Mol Genet*, 14, 1613-1620.
- Shao, Z., Janse, E., Visser, K. & Meyer, A. S. 2014. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Front Psychol*, 5, 772.
- Shin, Y. W., Lee, S. T., Shin, J. W., Moon, J., Lim, J. A., Byun, J. I., Kim, T. J., Lee, K. J., Kim, Y. S., Park, K. I., Jung, K. H., Lee, S. K. & Chu, K. 2013. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol*, 265, 75-81.
- Skilbeck, C., Allen, L. & Brechin, D. 2005. NART prediction and impairment in neurological patients. *Neuropsychol Rehabil*, 15, 69-75.
- Squire, L. R. 2004. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem*, 82, 171-177.
- Stern, R. A., Singer, E. A., Duke, L. M., Singer, N. G., Morey, C. E., Daughtrey, E. W. & Kaplan, E. 1994. The Boston qualitative scoring system for the Rey-Osterrieth complex figure: Description and interrater reliability. *Clinical Neuropsychologist*, 8.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., Spreen, O. 2006. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*, New York, Oxford University Press.
- Strauss, E. & Spreen, O. 1990. A comparison of the Rey and Taylor figures. *Arch Clin Neuropsychol*, 5, 417-420.
- Striano, P., Belcastro, V. & Striano, S. 2011. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology*, 77, 2140-2143.
- Suthana, N., Ekstrom, A., Moshirvaziri, S., Knowlton, B. & Bookheimer, S. 2011. Dissociations within human hippocampal subregions during encoding and retrieval of spatial information. *Hippocampus*, 21, 694-701.
- Szots, M., Marton, A., Kover, F., Kiss, T., Berki, T., Nagy, F. & Illes, Z. 2014. Natural course of LGI1 encephalitis: 3-5 years of follow-up without immunotherapy. *J Neurol Sci*, 343, 198-202.
- Thöne-Otto, A. & Markowitsch, H. J. 2004. *Gedächtnisstörungen nach Hirnschäden*. Göttingen: Hogrefe.
- Toledano, M., Britton, J. W., Mckeon, A., Shin, C., Lennon, V. A., Quek, A. M., So, E., Worrell, G. A., Cascino, G. D., Klein, C. J., Lagerlund, T. D., Wirrell, E. C., Nickels, K. C. & Pittock, S. J. 2014. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*, 82, 1578-1586.

- Tremblay, M. P., Potvin, O., Callahan, B. L., Belleville, S., Gagnon, J. F., Caza, N., Ferland, G., Hudon, C. & Macoir, J. 2015. Normative data for the Rey-Osterrieth and the Taylor complex figure tests in Quebec-French people. *Arch Clin Neuropsychol*, 30, 78-87.
- Trepel, M. 2008. *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*, München, Elsevier.
- Urbach, H. & Keuler, A. 2014. Der Hippokampus. *Neuroradiologie Scan*, 04, 293-304.
- Urbach, H., Sassen, R., Soeder, B. M., Flacke, S., Becker, A. & Bien, C. G. 2006a. Serial MRI in Patients with Acquired Hippocampal Sclerosis. *Neuroradiology*, 16, 47-52.
- Urbach, H., Soeder, B. M., Jeub, M., Klockgether, T., Meyer, B. & Bien, C. G. 2006b. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology*, 48, 380-386.
- Van Leemput, K., Bakkour, A., Benner, T., Wiggins, G., Wald, L. L., Augustinack, J., Dickerson, B. C., Golland, P. & Fischl, B. 2009. Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI. *Hippocampus*, 19, 549-557.
- Van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J. & Van Gijn, J. 1988. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19, 604-607.
- Vincent, A., Buckley, C., Schott, J. M., Baker, I., Dewar, B. K., Detert, N., Clover, L., Parkinson, A., Bien, C. G., Omer, S., Lang, B., Rossor, M. N. & Palace, J. 2004. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*, 127, 701-712.
- Vincent, A., Lily, O. & Palace, J. 1999. Pathogenic autoantibodies to neuronal proteins in neurological disorders. *J Neuroimmunol*, 100, 169-180.
- Wagner, J., Witt, J. A., Helmstaedter, C., Malter, M. P., Weber, B. & Elger, C. E. 2015. Automated volumetry of the mesiotemporal structures in antibody-associated limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86, 735-742.
- Wandinger, K. P., Klingbeil, C., Gneiss, C., Waters, P., Dalmau, J., Saschenbrecker, S., Borowski, K., Deisenhammer, A. V., Probst, C. & Stöcker, W. 2011a. Neue serologische Marker zur Differentialdiagnose der Autoimmun-Enzephalitis. *J Lab Med*, 35, 329-342.
- Wandinger, K. P., Saschenbrecker, S., Stoecker, W. & Dalmau, J. 2011b. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol*, 231, 86-91.
- Wieser, S., Kelemen, A., Barsi, P., Vincent, A., Borbely, C., Rasonyi, G., Mueller, S., Hess, K., Wieser, H. G. & Halasz, P. 2005. Pilomotor seizures and status in non-paraneoplastic limbic encephalitis. *Epileptic Disord*, 7, 205-211.
- Wittfoth-Schardt, D. 2015. Neuronale Netzwerke. In: Lanfermann, H., Raab, P., Kretschmann, H.-J., Weinrich, W. & Wittfoth-Schardt, D. (eds.) *Klinische Neuroanatomie – kraniale MRT und CT*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Thieme.
- Yassa, M. A., Stark, S. M., Bakker, A., Albert, M. S., Gallagher, M. & Stark, C. E. 2010. High-resolution structural and functional MRI of hippocampal CA3 and dentate gyrus in patients with amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neuroimage*, 51, 1242-1252.

- Yu, Y. E., Wen, L., Silva, J., Li, Z., Head, K., Sossey-Alaoui, K., Pao, A., Mei, L. & Cowell, J. K. 2010. Lgi1 null mutant mice exhibit myoclonic seizures and CA1 neuronal hyperexcitability. *Hum Mol Genet*, 19, 1702-1711.
- Zakzanis, K. K., Mraz, R. & Graham, S. J. 2005. An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia*, 43, 1878-1886.
- Zeineh, M. M., Engel, S. A., Thompson, P. M. & Bookheimer, S. Y. 2003. Dynamics of the hippocampus during encoding and retrieval of face-name pairs. *Science*, 299, 577-580.
- Zhou, Y. D., Lee, S., Jin, Z., Wright, M., Smith, S. E. & Anderson, M. P. 2009. Arrested maturation of excitatory synapses in autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. *Nat Med*, 15, 1208-1214.
- Zimmermann, P., Fimm, B. 2002. A test battery for attentional performance. In: Leclercq, M., Zimmermann, P. (ed.) *Applied Neuropsychology of Attention: Theory, Diagnosis and Rehabilitation*. London: Psychology Press.

Anhang

Anhangverzeichnis

Anhang 1	-	Tabelle 7: Patienten – Therapien	66
Anhang 2	-	Tabelle 8: Patienten – Klinik im Akutstadium	67
Anhang 3	-	Tabelle 9: Patienten – Bildgebung und Verlauf.....	68

Anhang 1

Tabelle 7: Patienten – Therapien

ID	Akute Immunsuppression	Steroide p.o.	Weitere Immunsuppressiva	Antikonvulsive Therapie
1	Steroide i.v. Plasmaaustausch-Therapie Cyclophosphamid	-	Rituximab	x
2	Steroide i.v.	x	Azathioprin	x
3	Steroide i.v.	x	Azathioprin	x
4	Steroide i.v.	x	Azathioprin	x
5	Steroide i.v. Immunglobuline i.v.	x		x
6	Steroide i.v. Plasmaaustausch-Therapie Immunglobuline i.v.	x	Rituximab	x
7	Steroide i.v.	x	Azathioprin	x
8	Steroide i.v.	x		-
9	Steroide i.v.	x		x
10	Steroide i.v.	x	Azathioprin	x
11	Steroide p.o.	x		x

Anhang 2

Tabelle 8: Patienten – Klinik im Akutstadium

ID	Alter	Geschl.	FBDS	Pilo- motor. Anfälle	Sonstige Anfälle	Epilepsie- muster im EEG	LE-Symptome	Tumor
1	61	w	-	-	Komplex- fokale Anfälle	x	Gedächtnisstörung, Verwirrtheit, Psychose	-
2	61	m	x	-	Generalisierte tonisch-klon. Anfälle	-	Gedächtnisstörung, Desorientiertheit, Vigilanzstörung, Psychose, Delirium	-
3	73	w	x	-	Komplex- fokale Anfälle	-	Gedächtnisstörung, Vigilanzstörung	-
4	66	m	-	x	Generalisierte tonisch-klon. Anfälle	-	Gedächtnisstörung, Affektlabilität, Verwirrtheit	-
5	79	m	x	-	Generalisierte tonisch-klon. Anfälle	-	Gedächtnisstörung, Delirium, Apathie	-
6	38	w	-	-	Absence- artige u. generalisierte Anfälle	x	Gedächtnisstörung, Verwirrtheit	-
7	70	w	-	-	-	x	Gedächtnisstörung	-
8	70	w	x	-	-	-	Gedächtnisstörung, Verwirrtheit, Persönlichkeits- veränderung, Depression, Suizidalität	hoch- differen- ziertes Mamma- Karzinom
9	48	m	-	x	-	-	Gedächtnisstörung, Verwirrtheit	-
10	74	m	-	-	Komplex- fokale u. generalisierte Anfälle	-	Gedächtnisstörung, Verwirrtheit	Ösophagus- Adeno- Karzinom
11	51	w	-	x + Flush- Syndrom	-	-	Gedächtnisstörung, Affektlabilität	-
Abkürzung: HC=Hippocampus								

Anhang 3

Tabelle 9: Patienten – Bildgebung und Verlauf

ID	T2/FLAIR-HC-Hyperintensitäten Bildgebung	i.d. Nied- rigstes Serum- Natrium (mmol/l)	Latenz von Symptom- bis Behand- lungsbeginn (Tage)	Latenz von Symptom- bis Verlaufs- kontrolle (Monate)	Mnestische Störungen im Verlauf	LGI-1-Ak positiv bei Verlaufs- kontrolle	mRS bei Verlaufs- kontrolle
1	akut: bds. Verlauf: bds. mit Atrophie (Sklerose)	126	10	28,5	x	-	3
2	akut: - Verlauf: bds. mit Atrophie (Sklerose)	124	49	116,5	x	Serum: pos., Liquor: neg.	2
3	akut: li. Verlauf: li. mit Atrophie (Sklerose)	112	401	33,9	x	-	2
4	akut: li. > re. Verlauf: moderat li. mit Atrophie (Sklerose)	n/a	15	17,2	x	-	2
5	akut: re. > li. Verlauf: re. mit Atrophie bds. (Sklerose)	130	251	14,7	x	-	2
6	akut: re. Verlauf: bds. mit Atrophie (Sklerose)	138	29	43,5	x	-	1
7	akut: - Verlauf: - (Hinterhorn li.)	138	17	22,2	x	-	1
8	akut: bds. Verlauf: -	126	141	9,5	x	-	1
9	akut: bds. Verlauf: bds. mit Atrophie (Sklerose)	114	5	38,5	x	-	0
10	akut: bds. Verlauf: moderat li. > re. mit Atrophie (Sklerose)	n/a	166	32,5	x	-	1
11	akut: HC re. Verlauf: moderat HC re. mit Atrophie (Sklerose)	122	39	37,8	-	-	1
Abkürzungen: HC=Hippocampus, bds.=beidseits, n/a=nicht verfügbar, mRS=modifizierte Rankin-Skala (Score)							

Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Bartsch danke ich für die Vergabe des Dissertationsthemas und für seine hervorragende Betreuung, Unterstützung sowie seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Prof. Dr. Bartsch und der gesamten Arbeitsgruppe danke ich außerdem für die freundliche Arbeitsatmosphäre. Insbesondere gilt mein Dank auch Dr. Sigrid Reuter für ihre Unterstützung bei den bildgebenden Verfahren und deren Auswertung.

Dieser Dank geht auch an Prof. Dr. med. Günther Deuschl und Prof. Dr. med. Daniela Berg, die mir die Möglichkeit gegeben haben, diese Arbeit an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel durchzuführen.

Nicht zuletzt geht mein Dank an die Patienten und Probanden, die mit viel Geduld und Interesse an dieser Studie teilgenommen haben.

Ich danke meiner Frau und meiner Familie ganz herzlich, dass sie mich zu jeder Zeit liebevoll und uneingeschränkt unterstützt haben.

Akademischer Lebenslauf

Name: Sebastian Koch

Geboren: 1977

Schulbildung: High School Diploma (USA) 1995
Abitur 1997

Zivildienst: Rettungshelfer/Rettungssanitäter (1997-1998)

Erststudium: Studium zum Diplom-Wirtschaftsingenieur (FH)
Nordakademie Elmshorn (1998-2002)

Zweitstudium: Studium der Medizin an der CAU (2010-2016)
Approbation als Arzt 2016

Arbeit: Assistenzarzt (seit 2017)

Veröffentlichungen: 01/2017
Finke, C., Pruss, H., Heine, J., Reuter, S., Kopp, U. A., Wegner, F.,
Then Bergh, F., Koch, S., Jansen, O., Münte, T., Deuschl, G., Ruprecht,
K., Stocker, W., Wandinger, K. P., Paul, F. & Bartsch, T. 2017.
Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in
encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. JAMA
Neurol, 74, 50-59.
Impact Factor: 8,2.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich meine Dissertation mit dem Titel

„Kognitive Residuen und strukturelle Schäden des Hippocampus bei Patienten mit einer LGI-1-assoziierten limbischen Enzephalitis“

in vollem Umfang selbständig erarbeitet und verfasst habe. Sämtliche wörtlich oder sinngemäß wiedergegebene Quellen oder die sich an Gedankengänge anderer Autoren eng anlehnenden Ausführungen sind durch Quellenangaben gekennzeichnet.

Kiel, 17.06.2017

Sebastian Koch